

UNTERSUCHUNGEN ZUR DIAGNOSTIK
DER DIABETISCHEN MIKROANGIOPATHIE
MIT OPHTHALMOLOGISCHEN UND BIOPTISCHEN METHODEN

Herbert Bardutzky

1978

Aus der III. Medizinischen Abteilung des Krankenhauses
München-Schwabing (Chefarzt: Prof. Dr. H. Mehnert)
und der Forschergruppe Diabetes München
(Gemeinsame Leitung: Prof. Dr. H. Mehnert
und Prof. Dr. O. Wieland)

UNTERSUCHUNGEN ZUR DIAGNOSTIK
DER DIABETISCHEN MIKROANGIOPATHIE
MIT OPHTHALMOLOGISCHEN UND BIOPTISCHEN METHODEN

Inaugural - Dissertation
zur Erlangung der Doktorwürde in der gesamten Medizin
an der Ludwig Maximilians-Universität zu München

vorgelegt von
Herbert Bardutzky
aus Eichenau

München 1979

Mit Genehmigung des Fachbereichs Medizin
der Universität München

Berichterstatter: Priv.-Doz. Dr. M. Haslbeck

Mitberichterstatter: Prof. Dr. H. Mehnert

Dekan: Prof. Dr. W. Spann

Tag der mündlichen Prüfung: 14. Dez. 1978





Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41552316_0040

Inhaltsverzeichnis

Seite

1.	Einleitung	1
2.	Material und Methoden	4
2.1	Untersuchungsgut	4
2.2	Untersuchungsmethoden	6
2.2.1	Ophthalmoskopische, photographische und fluoreszenzangiographische Untersuchungen des Augenhintergrundes	6
2.2.2	Vitalmikroskopische Untersuchungen an der Conjunctiva bulbi	11
2.2.3	Untersuchungen an der Basalmembran von Muskelkapillaren	14
2.2.4	Anamnese, klinische, angiologische und klinisch-chemische Untersuchungen	16
2.3	Statistische Auswertung	20
3.	Ergebnisse	
3.1	Abbildungen und Tabellen	23
3.2	Besprechung der Ergebnisse	43
3.2.1	Vergleich zwischen Ophthalmoskopie, Fundusphotographie und Fluoreszenzangiographie	43
3.2.2	Anamnese, klinische Untersuchungsbefunde und Laborwerte im Vergleich zu den fluoreszenzangiographischen und photographischen Augenhintergrundsbefunden	45

3.2.3	Die Konjunktivalmikroskopie im Vergleich zu Augenhintergrunds- befunden und sonstigen Parametern	50
3.2.4	Ergebnisse der elektronenoptischen Basalmembran- messungen an Muskelkapillaren im Vergleich zu Fundusbefunden sowie anamnestischen, klinischen und laborchemischen Daten	52
4.	Diskussion	56
4.1	Besprechung des vorliegenden Schrifttums	56
4.1.1	Untersuchungsmethoden des Augenhintergrundes	56
4.1.2	Vitalmikroskopische Untersuchung der Conjunctiva bulbi	59
4.1.3	Biopische Untersuchungsmethoden der kleinen Gefäße .	62
4.1.4	Zur Frage des Zusammenhangs zwischen Qualität der Stoffwechselführung und diabetischer Mikroangio- pathie	66
4.2	Diskussion der eigenen Ergebnisse	71
4.2.1	Konjunktivalmikroskopie	71
4.2.2	Untersuchungsmethoden zur diabetischen Retinopathie .	72
4.2.3	Biopische Untersuchungen zur diabetischen Mikroangio- pathie am Skelettmuskel	77
4.2.4	Empfehlungen zur Diagnostik der Mikroangiopathie ...	79
5.	Zusammenfassung	83
6.	Literaturverzeichnis	86

1. Einleitung

Seit der Einführung des Insulins in die Therapie des Diabetes mellitus hat sich die Häufigkeit der verschiedenen Todesursachen bei Diabetikern entscheidend verändert (55). Während vorher zumeist das Coma diabeticum das Schicksal der Patienten besiegelte, geht nun die schwerwiegendere Bedrohung von Gefäßkomplikationen aus, unter denen die diabetesspezifische Mikroangiopathie eine bedeutende Rolle spielt. Die Veränderungen der kleinen Gefäße beim Diabetiker haben ihre klinisch bedeutendsten Auswirkungen zweifellos an der Retina und an der Niere. In jüngerer Zeit ließ sich jedoch zeigen, daß auch viele andere Gefäßgebiete, wie beispielsweise Haut und Muskulatur, betroffen sind (1, 32, 80, 90, 98).

Ätiologie und Pathogenese der diabetischen Mikroangiopathie sind noch nicht hinreichend geklärt. Elektronenoptische Untersuchungen haben in den letzten Jahren dazu geführt, daß Verdickungen der Kapillaren als eine wichtige zugrundeliegende morphologische Veränderung angesehen werden können (30). Klinisch kann die Mikroangiopathie am einfachsten durch eine Untersuchung des Augenhintergrundes erkannt werden. Der Diagnostik in anderen Organbezirken sind jedoch nach wie vor Grenzen gesetzt. Über Zusammenhänge der Veränderungen, die in den verschiedenen Organbezirken angetroffen werden, ebenso wie über die Art ihrer Abhängigkeit von der Stoffwechselstörung bestehen unterschiedliche Auffassungen. Insbesondere

dieser Problematik versucht sich die vorliegende Arbeit anzunehmen. Ziel war es, einige Untersuchungsverfahren zur Beurteilung der Schwere und des Verlaufs der Mikroangiopathie hinsichtlich ihrer klinischen Aussagekraft und Anwendbarkeit zu bewerten. Außerdem sollten die Ergebnisse verschiedener Verfahren zueinander in Beziehung gesetzt und geprüft werden, inwieweit Abhängigkeiten vom Ausmaß der diabetischen Stoffwechselstörung sowie von Risikofaktoren bestehen, soweit diese durch eine genaue Anamnese und durch aktuelle Laborwerte feststellbar sind. Davon ausgehend sollte diskutiert werden, welcher Wert den verschiedenen Methoden für die weitere Erforschung der Pathogenese der Mikroangiopathie beizumessen ist.

Die zu prüfenden Untersuchungsmethoden sollten vom technischen und organisatorischen Aufwand her für klinische Belange vertretbar sein und für den Patienten keine unzumutbare Belästigung und kein größeres Risiko beinhalten. Die Nierenbiopsie, wohl die bei weitem aussagekräftigste Untersuchungsmethode zur Beurteilung der Nephropathie, schied daher von vornherein aus (35). Endoskopisch-biopsische Untersuchungen an der Magenschleimhaut wurden wegen großer technischer Schwierigkeiten bei der Präparation geeigneter Gefäßgebiete zur elektronenmikroskopischen Untersuchung ebenfalls fallengelassen. Lichtmikroskopische Untersuchungen an Gewebeproben der Haut erwiesen sich im Hinblick auf Gefäßveränderung ebenso als wenig ergiebig. Es blieben schließlich die ophthalmoskopische, photographische

und fluoreszenzangiographische Untersuchung des Augenhintergrundes, die vitalmikroskopische Betrachtung und Photographie der Conjunctiva bulbi, die elektronenoptische Bestimmung der Basalmembrandicke von Muskelkapillaren mittels Materialgewinnung durch Nadelbiopsie und der Vergleich mit anamnestischen Angaben sowie klinischen und laborchemischen Befunden.

2. Material und Methoden

2.1 Untersuchungsgut

Untersucht wurden ausschließlich Patienten, die wegen eines Diabetes mellitus oder seiner Komplikationen stationär behandelt wurden und auf Grund ihres Interesses und ihrer Kooperationsbereitschaft zur Teilnahme an diesem Untersuchungsprogramm bereit waren. Sie wurden über die Ziele der Untersuchung aufgeklärt.

Zur photographischen und fluoreszenzangiographischen Untersuchung wurden insgesamt 90 Patienten vorgestellt. Ihr Alter lag zwischen 17 und 70 Jahren, die Diabetesdauer zwischen 0 und 33 Jahren. Ein verwertbares Ergebnis kam in 83 Fällen, bei 58 Männern und 25 Frauen, zustande. Die Ausfälle waren bei drei Patienten auf trübe Medien zurückzuführen, zwei Patienten waren zu sehr blendungsempfindlich, ein Patient kollabierte nach der Farbstoffinjektion; in einem weiteren Fall wurde wegen des Verdachts auf Allergie gegen das Kontrastmittel von der Untersuchung abgesehen. Alle Patienten wurden konsiliarisch einem Augenarzt zur Fundusbeurteilung vorgestellt, dem das Ergebnis der Fluoreszenzangiographie nicht bekannt war.

Für die Studie zur Konjunktivalmikroskopie wurden insgesamt 58 stationär aufgenommene Diabetiker im Alter

zwischen 18 und 70 Jahren untersucht. Zur Kontrolle dienten zusätzlich je zehn Personen unter und über 40 Jahren, bei denen vorher ein Diabetes mellitus ausgeschlossen worden war. Es wurden nur Probanden herangezogen, die keinerlei Irritationen der Conjunctiva bulbi aufwiesen. Bei allen Patienten war der Augenhintergrund von einem Augenarzt ophthalmoskopisch untersucht worden. Bei 23 von ihnen bestand ophthalmoskopisch keine Retinopathie, bei 20 eine Retinopathie im Stadium 1 nach Ballantyne und bei 15 eine Retinopathie in noch weiter fortgeschrittenen Stadien (meist Stadium 2, in einigen Fällen am Übergang in Stadium 3). Aus der Gruppe ohne Retinopathie waren zwölf Patienten unter 40 Jahren und elf über 40 Jahre alt. In der Gruppe mit Retinopathie 1 waren elf jünger als 40, neun älter als 40. Die dritte Gruppe bestand aus sechs Patienten unter 40 und neun über 40 Jahren. Bei 32 der Patienten hatte der Diabetes länger als zehn Jahre bestanden, bei den übrigen 26 weniger als zehn Jahre.

Es wurden bioptisch entnommene Muskelgewebeproben von 50 Patienten untersucht, die ausnahmslos dem Kollektiv angehörten, das auch fluoreszenzangiographisch ausgewertet wurde. Es handelte sich um 35 Männer und 15 Frauen im Alter zwischen 17 und 70 Jahren und einer bekannten Diabetesdauer zwischen 0 und 26 Jahren.

2.2 Untersuchungsmethoden

2.2.1 Ophthalmoskopische, photographische und fluoreszenz-angiographische Untersuchungen des Augenhintergrundes

Die photographischen und fluoreszenzangiographischen Untersuchungen wurden von der Universitäts-Augenklinik München (Leitung: Prof. Dr. O. Lund) durchgeführt. Die ophthalmoskopischen Befunde wurden im Rahmen von routinemäßigen augenärztlichen Untersuchungen erhoben.

Die Angiographie des Augenhintergrundes beruht auf folgendem Prinzip (86): Ein Farbstoff wird in die Blutbahn injiziert, und seine Passage durch die Fundusgefäße wird photographisch festgehalten. Um brauchbare Ergebnisse zu erzielen, ist ein hoher Kontrast gegenüber dem umliegenden Gewebe erforderlich, wie er praktisch bisher nur mit Hilfe fluoreszierender Farbstoffe erreichbar ist. Fluoreszenz bedeutet die Transformation von Wellenlängen. Nach Bestrahlung mit einem kurzwelligem Licht wird ein langwelliges emittiert. Mit Hilfe von Filtern gelingt es, das Licht mit dem die Fluoreszenz angeregt wird, vom emittierten Licht zu trennen und dieses selektiv darzustellen. Somit wird nur der fluoreszierende Farbstoff sichtbar, während die nicht fluoreszierenden Gewebstrukturen unsichtbar bleiben. In der Praxis setzt man vor eine Beleuchtungsquelle ein Filter, das sogenannte Erregerfilter, das nur kurzwelliges Licht passieren läßt. Im

Beobachtungsstrahlengang, d.h. vor dem Film wird ein zweites Filter, das sogenannte Sperrfilter, angebracht, das die kurzen Wellenlängen eliminiert und nur das Fluoreszenzlicht passieren läßt. Als Farbstoff wird Fluorescein-Na verwendet, wobei 10 ml einer 10 prozentigen Lösung, entsprechend ca. 15 mg/kg Körpergewicht intravenös appliziert werden. In dieser Dosis ist Fluorescein-Na gut verträglich. Gelegentlich werden Schwindelerscheinungen, Übelkeit und Erbrechen beobachtet. Diese Erscheinungen verschwinden jedoch rasch, ohne eine wesentliche Beeinträchtigung des Allgemeinbefindens zu hinterlassen. Äußerst selten sollen allergisch-hyperergische Reaktionen vorkommen. Fluorescein-Na wird durch Leber und Niere eliminiert. Nach 24 Stunden ist die Substanz fast vollständig aus dem Körper verschwunden.

Die Fluoreszenzangiographie wurde mit einer verstellbar montierten Funduskamera (Fa. Carl Zeiss) durchgeführt, die mit einem Robot-Motorrecorder für automatischen Filmtransport ausgerüstet und mit einem Schnellblitzgenerator gekoppelt war. Diese Anordnung ermöglicht es, die zeitlichen Abstände zwischen den einzelnen Aufnahmen bis auf ca. eine Sekunde zu verkürzen. In den Beobachtungsstrahlengang wird eine Instrumententafel mit Uhr und Zählwerk eingespiegelt, die auf dem Film abgebildet erscheint. Dadurch wird die Auswertung wesentlich erleichtert. Als Filmmaterial wurde der Kodak Plus-X pan 125 ASA verwendet. Von den entwickel-

ten Negativen wurden Diapositive hergestellt, da auf diese Weise für die spätere Betrachtung ein höherer Kontrast erzielt wurde.

Zur Fundusphotographie dient ebenfalls eine Funduskamera (Fa. Carl Zeiss), als Lichtquelle ein Elektronenblitzgenerator. Als Filmmaterial wurde ein Diapositivfilm der Marke Kodachrome 25 verwendet.

Zur Durchführung der Untersuchungen werden zunächst - nach Ausschluß von Kontraindikationen - beide Pupillen mit einem kurzwirkenden Mydriaticum maximal erweitert. Zuerst werden jeweils die farbigen Fundusphotos ohne Fluoreszenzmittel angefertigt. Während bei der Fluoreszenzangiographie nur der zentrale Bereich des Fundus um die Makula herum ins Bild kommt, erfaßt man bei der Fundusphotographie durch Änderungen der Blickrichtung des Patienten auch die weiter in der Fundusperipherie gelegenen Bereiche. Es werden von jedem Auge etwa sechs bis acht Aufnahmen angefertigt. Anschließend an diese Aufnahmen wird - ebenfalls noch in maximaler Mydriasis - die Angiographie durchgeführt. Nachdem die Kamera eingestellt und auf den zentralen Fundusbereich fokussiert ist, erfolgt die rasche Injektion der Fluoreszein-Na-Lösung in eine Kubitalvene. Der arterielle Einstrom des Farbstoffs, die Verteilung in den Kapillaren und der venöse Abstrom aus den Venen der Netzhaut werden durch eine Serie von Aufnahmen photographisch festgehalten. Während dieser ca. eine

Minute dauernden Phase darf der Patient nicht den Kopf bewegen oder die Blickrichtung ändern. In der Spätphase wird die Kamera, sofern möglich, auf das andere Auge umgestellt, so daß meist auch von diesem einige Aufnahmen zustande kommen. Die Durchführung einer weiteren Angiographie in der gleichen Sitzung ist wegen der hohen Farbstoffkonzentration in der Blutbahn nicht sinnvoll.

Die routinemäßige Untersuchung des Fundus erfolgte mit einem Ophthalmoskop in üblicher Technik. Dabei wurde durch den untersuchenden Augenarzt eine Zuordnung zu einem der unten angegebenen Retinopathiestadien getroffen, so daß sich Vergleichsmöglichkeiten mit den Ergebnissen von Fundusphotographie und -angiographie ergaben.

Die Auswertung aller Diapositive erfolgte durch den gleichen Untersucher bzw. in einigen fraglichen Fällen durch eine zusätzliche Befundung. Als erstes wurden die farbigen Fundusphotos ausgewertet. Die Befunde wurden - für jedes Auge getrennt - qualitativ auf einer vorgefertigten Liste erfaßt.

Der Beurteilung lag folgende Stadieneinteilung zugrunde, die eine leichte Abwandlung der Einteilung nach Ballantyne (4) darstellt:

Stadium 1: Mikroaneurysmen und kleinste punktförmige Blutungen, vornehmlich am hinteren Pol.

Stadium 2: Zusätzliche fleck- und streifenförmige Blutungen, wachsartige (harte) oder Cotton-wool-Exsudate.

Stadium 3: Zusätzliche intraretinale Gefäßproliferationen, massive Exsudation mit Abhebung der Netzhaut und massive prä- sowie intraretinale Blutungen.

Stadium 4: Gefäßproliferationen in den Glaskörpern, große Blutungen, Traktionsablatio der Netzhaut.

Für die Gruppeneinteilung wurde jedem Patienten genau ein Retinopathie-Stadium zugeordnet. Deshalb wurde zwar zunächst jedes Auge getrennt befundet, dann aber wurde so verfahren, daß ein Patient schon dann einer höheren Retinopathie-Stufe zugeordnet wurde, wenn nur auf einem Auge ein Merkmal dieser Stufe sicher vorhanden war. Beispielsweise bewirkte der Nachweis von harten Exsudaten auf einem Auge bereits die Zuordnung zum Retinopathie-Stadium 2.

Danach erfolgte die Auswertung der Fluoreszenzangiographie: Hier findet sich eine wesentlich genauere Darstellung mikrovasaler Strukturen einschließlich der Kapillaren. Hämodynamische Vorgänge sowie die Permeabilitäts-Situation werden zusätzlich der Beobachtung zugänglich. Dies erlaubt die Früherfassung pathologischer Veränderungen, die ophthalmoskopisch nicht erkennbar sind. Zu sehen sind Kapillarerweiterungen im Makulabereich, denen häufig Kapillarverschlüsse benachbart sind. Bei gestörten Permeabilitäts-Verhältnissen tritt in der kapillären Phase, noch deutlicher in der Spätphase des Angiogramms, Farbstoff aus, der sich

wolkenförmig um den pathologisch veränderten Kapillarbereich verteilt. Mit diesen Befunden kann eine Gruppe von Patienten mit einem Frühstadium der diabetischen Retinopathie differenziert werden, die durch nur fluoreszenzangiographisch nachweisbare Veränderungen charakterisiert ist. Darüberhinaus erlaubt die Fluoreszenzangiographie natürlich auch die genauere Beurteilung von weiter fortgeschrittenen Retinopathie-Stadien. Beispielsweise werden häufig photographisch nicht nachweisbare Mikroaneurysmen erst durch die Fluoreszenzangiographie sichtbar. Blutungen und harte Exsudate heben sich als schwarze Flecke besonders in der Spätphase deutlich vom fluoreszierenden Untergrund ab. Gefäßproliferationen zeigen ausgeprägte Farbstoffaustritte.

2.2.2 Vitalmikroskopische Untersuchung an der Conjunctiva bulbi

Die Untersuchungen erfolgten mit einer Photospaltlampe (Fa. Carl Zeiss), die eine Weiterentwicklung des herkömmlichen Spaltlampengerätes darstellt. Im Strahlengang der Spaltlampen-Beleuchtungseinrichtung befand sich zusätzlich eine Elektronenblitzröhre, für die ein spezieller Blitzgenerator die Energie lieferte. Diese Einrichtung diente zur seitlichen Beleuchtung des Untersuchungsobjekts, also

der Conjunctiva des Patienten Auges. Der Spalt wurde auf die größtmögliche Breite eingestellt, so daß eine gleichmäßige Beleuchtung des Untersuchungsfeldes gewährleistet war. Als photographische Zusatzausrüstung wurde ein Kameragehäuse (ASAHI Pentax) verwendet, das über dem Spaltlampen-Okular montiert war. Es wurde mit einer Vergrößerungsoptik für achtfache Vergrößerung gekoppelt und über ein Prisma auf das Okulargesichtsfeld fest eingestellt, so daß Scharfeinstellung und Blickrichtung von Filmebene und Okular einander entsprachen. Als Filmmaterial wurde der Schwarzweißfilm AGFA Ortho Professional 15 DIN benutzt.

Die vitalmikroskopische Untersuchung an der Conjunctiva bulbi erfolgte bei allen Patienten zur gleichen Tageszeit und wurde von zwei Untersuchern unabhängig voneinander durchgeführt. Alle Probanden waren aufgefordert worden, am Tag der Untersuchung das Rauchen zu unterlassen. Die Patienten wurden im Sitzen untersucht. Der Kopf wurde auf eine verstellbare Kinnstütze gelagert, die auf dem Instrumententisch der Photo-Spaltlampe befestigt war. Eine Fixierleuchte sollte ihm das Ruhighalten der Augen erleichtern. Ein schnelles Fokussieren der photographischen Einrichtung war möglich, da diese nach allen Richtungen stufenlos verschiebbar war. Die Bewegungen in der Horizontalen nach vorne und zur Seite erfolgte durch einen einzigen Steuerhebel. Es wurden die temporalen Abschnitte

der Conjunctiva bulbi beider Augen eingehend betrachtet und dabei die interessanten bzw. charakteristischen Befunde photographisch festgehalten. Jeder Untersucher legte seine Beobachtungen sofort schriftlich fest. Von jedem Patienten wurden ca. zehn Aufnahmen angefertigt.

Die Auswertung erfolgte nach Entwicklung des Filmes mittels Projektion der Negative bei konstantem Abstand des Projektors von der Projektionsebene. Die Beurteilung der Aufnahmen geschah durch die beiden Untersucher gemeinsam. Sie wurden nach folgenden Kriterien vorgenommen (Index-Punktzahl in Klammern):

1. Extravaskuläre Veränderungen:

Hyaline Infiltration (6)

Blutungen (8)

2. Intravaskuläre Veränderungen:

Sludge in Venolen (2)

Sludge in Kapillaren (6)

Sludge in Arteriolen (9)

3. Vaskuläre Veränderungen:

Sacculationen = lokale Gefäßerweiterungen (6)

Lokale Gefäßverengungen (9)

Mikroaneurysmen (9)

Generalisierte Gefäßerweiterung (9)

Generalisierte Gefäßengstellung (9)

Tortuositäten, Knäuelbildungen (5)

Mäanderförmige Schlängelung der Venolen (5)

Zunahme der Kapillaren pro Fläche (8)

Netzartige Struktur der Gefäßanordnungen (5)

Gefäßarme bzw. gefäßfreie Bezirke (5)

Verhältnis der Lumenweite von Arteriolen zu begleitenden Venolen (A-V-Relation).

Zusätzlich wurde, um der unterschiedlichen Wertigkeit der Einzelbefunde gerecht zu werden, ein Index aufgestellt. Die Index-Punktzahl richtete sich dabei nach der Häufigkeit der Veränderungen in der Kontrollgruppe und nach Berichten über angeblich diabetes-typische Veränderungen in der Literatur (19, 59). In der Kontrollgruppe häufige Veränderungen wurden mit niedriger Punktzahl eingestuft, angeblich diabetes-typische Veränderungen mit hoher Punktzahl.

2.2.3 Untersuchungen an der Basalmembran von Muskelkapillaren

Die Entnahme der Muskelgewebeproben erfolgte zunächst bei ca. der Hälfte der Patienten auf chirurgischem Wege sowie später mit Hilfe einer Biopsienadel aus dem Musculus vastus lateralis. An den Muskelkapillaren wurde elektronenoptisch die Dicke der Basalmembran gemessen. Dabei wurde nach der von Siperstein angegebenen Methode (80) vorgegangen.

Die Muskelbiopsien wurden mit Hilfe einer von Hoffman entwickelten Saugbiopsienadel entnommen (37). Dieses Instrument kombiniert das Prinzip der Lebersaugbiopsienadel von Menghini mit dem Schneideprinzip der Muskelbiopsienadel von Bergström. Wichtige Einzelheiten des Vorgehens seien kurz beschrieben: Die Biopsie wird in Lokalanästhesie von Haut, Unterhautfettgewebe und Faszie vorgenommen. Im anästhesierten Gebiet wird eine Hautinzision von etwa 3 mm Länge gesetzt. Die Einstichkanüle wird in die Inzision eingeführt und nach Durchstoßen der Muskelfaszie einige Zentimeter in den Muskel vorgeschoben. Dann wird durch Aspiration Muskelgewebe in die seitliche Öffnung der Einstichkanüle angesaugt und durch Herabschieben der Schneidekanüle abgeschnitten. Die Menge des gewonnenen Materials läßt sich durch mehrfaches Ansaugen und Abschneiden steigern. Abschließend wird die Nadel aus der Inzision gezogen und die Gewebeprobe mit einem Mandrin aus der Schneidekanüle gestoßen. Eine chirurgische Versorgung der Inzisionswunde durch Vernähen oder Klammern ist nicht erforderlich. Es genügt ein steriler Verband.

2.2.4 Anamnese, klinische, angiologische und klinisch-chemische Untersuchungen

Alle Patienten wurden sorgfältig klinisch durchuntersucht. Besonders hinsichtlich des Diabetes mellitus wurde eine genaue Anamnese erhoben. Dabei wurde gefragt nach Art der bisherigen Behandlung, Diäteinhaltung, Informationsstand, subjektiver Beurteilung der Stoffwechseleinstellung, Häufigkeit und Regelmäßigkeit ärztlicher Kontrollen, Unterzuckerzuständen, durchgemachten Komata, früheren Phasen schlechter Stoffwechseleinstellung, Gewichtsverlauf, Nikotin- und Alkoholkonsum. Bei allen Patienten, die der Fluoreszenzangiographie und der Muskelbiopsie zugeführt wurden, wurde eine elektronische Oszillographie der Beine oder mit der Ultraschall-Doppler-Sonde eine Druckmessung an der Arteria tibialis posterior vor und nach Belastung (30 Zehestandsübungen) durchgeführt. Während des stationären Aufenthalts wurden die Werte für Blutbild, Cholesterin, Triglyceride, Harnstoff, Creatinin, Harnsäure und Urinstatus mindestens einmal, die Werte für Blutzucker und Harnzucker mehrmals täglich mit üblichen Labormethoden bestimmt. Alle diese Daten wurden zusammen mit den bei den Untersuchungen des Augenhintergrundes und der Muskelbasalmembran erhobenen Befunden mit Hilfe einer Randloch-Karten-Kartei erfaßt und ausgewertet.

Um die Blutzuckerwerte der einzelnen Patienten vergleichen

zu können, wurden aus den Zuckerkurven jedes Patienten Durchschnittswerte aller um 9.00, 13.00 und 19.00 Uhr gemessenen postprandialen Blutzuckerwerten der ersten acht Tage des stationären Aufenthaltes sowie der letzten drei Tage vor Entlassung aus dem Krankenhaus errechnet.

Ebenso wurde die durchschnittliche Harnzucker-Ausscheidung über 24 Stunden für die ersten acht Tage sowie für die letzten drei Tage des stationären Aufenthaltes bei jedem Patienten errechnet.

Um eine eventuelle Beziehung zwischen Übergewicht und Angiopathie erkennen zu können, wurde für jeden Patienten das Körpergewicht in Prozent des Idealgewichts errechnet. Das Idealgewicht wurde einer Tabelle entnommen, die jeweils das Gewicht mit der höchsten Lebenserwartung als das Idealgewicht festsetzt.

Bei jedem Patienten wurde eine Gesamtwertung der Stoffwechseldaten, der anamnestischen Angaben und der zusätzlichen Risikofaktoren (Nikotin und Hypertonus) erstellt. Zu diesem Zweck wurden an jeden Patienten nach einem bestimmten Schema Punkte vergeben, deren Summe dann die Qualität der Stoffwechseleinstellung und -einstellbarkeit und die Gefährdung durch Risikofaktoren wiedergeben soll. Eine hohe Punktzahl soll dabei ungünstige Verhältnisse zum Ausdruck bringen.

Die Vergabe der Punkte erfolgte in drei Teilgruppen
(A, B und C) nach folgendem Schema:

Gruppe A:

a) Übergewicht	110 - 130 %	1 P.
	> 130 %	2 P.
b) Triglyceride	150 - 200 mg/dl	1 P.
	> 200 mg/dl	2 P.
c) Cholesterin	220 - 250 mg/dl	1 P.
	> 250 mg/dl	2 P.
d) Mittlerer Blutzucker (aus 3 Bestimmungen pro Tag) während der ersten acht stationären Tage.	210 - 270 mg/dl	1 P.
	> 270 mg/dl	2 P.
Mittlerer Blutzucker (aus 3 Bestimmungen pro Tag) während der letzten drei stationären Tage.	180 - 240 mg/dl	1 P.
	> 240 mg/dl	2 P.
e) Mittlere Glucosurie pro 24 Std. während der ersten acht stationären Tage.	20 - 40 g	1 P.
	> 40 g	2 P.
Mittlere Glucosurie pro 24 Std. während der letzten drei stationären Tage.	10 - 30 g	1 P.
	> 30 g	2 P.

maximale Punktzahl: 14 Punkte

Gruppe B:

a) Informationsstand, Kooperativität	nicht voll	1 P.
	befriedigend	
	sehr schlecht	2 P.
b) Diäteinhaltung	nicht voll	1 P.
	befriedigend	
	schlecht	2 P.
c) Subjektive Beurteilung der Stoffwechselein- stellung (Häufigkeit von Entgleisungen)	mittelmäßig	1 P.
	unbefriedigend	2 P.
d) Komata	1 mal	1 P.
	2 mal und mehr	2 P.

maximale Punktzahl: 8 Punkte

Gruppe C:

a) leichter Raucher (bis 15 Zig./Tag oder weniger als 5 Jahre)	1 P.
stärkere Raucher	2 P.
b) leichter Hypertonus (140 - 160 um/Hg systolisch und/oder 90 - 100 um/Hg diastolisch)	1 P.
darüberliegende Werte	2 P.

2.3 Statistische Auswertung

Um Beziehungen der mikrovasalen Veränderung zu der sich in den gemessenen Daten widerspiegelnden Stoffwechselsituation herstellen zu können, wurden die Patienten, die fluoreszenzangiographisch oder bioptisch untersucht worden waren, in Gruppen eingeteilt. Entsprechend den Retinopathiestadien (siehe Abschnitt 2.2.1) wurden vier Gruppen gebildet:

1. Ohne nachweisbare diabetische Fundusveränderungen (RP 0),
2. mit nur fluoreszenzangiographisch nachweisbaren Veränderungen (RP FLA)
3. mit Retinopathia diabetica im Stadium 1 (RP 1),
4. mit Retinopathia diabetica im Stadium 2 (RP 2).

Der vierten Gruppe wurden auch vier Fälle, bei denen Anzeichen für beginnende Gefäßproliferationen gefunden wurden, zugeordnet. Eine weitere Gruppeneinteilung differenzierte zwischen Patienten mit normaler oder annähernd normaler Basalmembrandicke ($\leq 2000 \text{ \AA}$) ihrer Muskelkapillaren und solchen mit eindeutig verdickten Basalmembranen ($> 2000 \text{ \AA}$). Von der letzten Gruppe wurden die Probanden mit über $3000 \text{ \AA}$ dicken Basalmembranen auch noch gesondert ausgewertet.

Da Patienten mit kurzer Diabetesdauer (≤ 5 Jahre) hinsichtlich der Wahrscheinlichkeit für das Vorhandensein von

Veränderungen im Sinne einer diabetischen Mikroangiopathie meist anders beurteilt werden als Patienten mit langer Diabetesdauer und die Laborwerte neuentdeckter Diabetiker häufig durch eine akute Stoffwechseldekompensation beeinflusst sind, wurden die Gruppen einmal mit Einbeziehung, zum anderen unter Ausschluß dieser Patienten betrachtet.

Für alle gebildeten Gruppen wurden Durchschnittswerte ($\bar{x}$) und Standardabweichung errechnet von Alter, Diabetesdauer, Blutzucker, Harnzucker, Triglyceriden, Cholesterin, Körpergewicht im Verhältnis zum Idealgewicht sowie den Punktzahlen für Stoffwechselführung und Risikofaktoren.

In üblicher Weise wurden aus den Einzelwerten das arithmetische Mittel ($\bar{x}$) und die Standardabweichung (s) errechnet. (44). In einzelnen Fällen wurde geprüft, ob die Durchschnittswerte der zu vergleichenden Gruppen nur zufällig unterschiedlich ausfallen, oder ob im statistischen Sinne signifikante Unterschiede vorliegen. Zu diesem Zwecke wurde der t-Test angewandt (44). Für die Werte t wurde aus Tabellen ein Wert p errechnet, der angibt mit welcher Wahrscheinlichkeit die Behauptung richtig ist, daß die beobachteten Unterschiede der verglichenen Werte zufällig sind. Bei $p < 0,05$ wurde das Ergebnis als statistisch signifikant angesehen.

Bei den tabellierten Werten ergaben sich teilweise sehr

große Steuungen. Auch zeigte in einigen Fällen die Verteilung der beobachteten Werte erhebliche Abweichungen von der Normalverteilung. In diesen Fällen wurde auf verbindliche statistische Aussagen verzichtet.

RP.FLA:Retinopathie nur durch FLA erkennbar
RP:Stadium der Retinopathie
FLA:Fluoreszenzangiographie

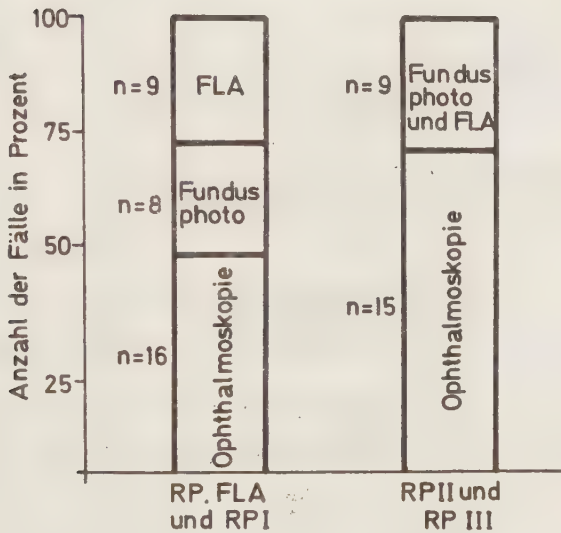


Abb. 1: Wertigkeit verschiedener ophthalmologischer Untersuchungsmethoden für die Diagnostik bei verschiedenen Stadien der diabetischen Retinopathie

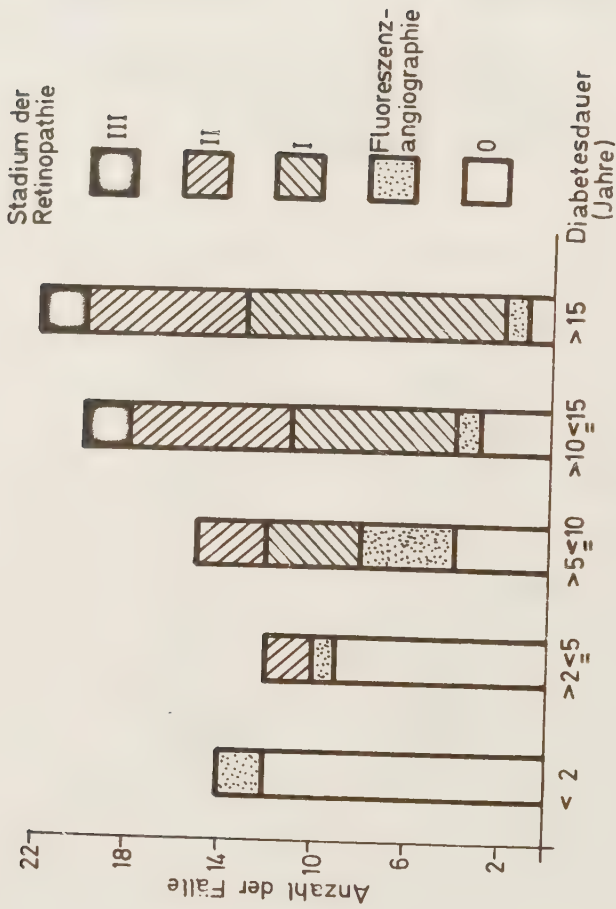


Abb. 2: Schweregrad der Retinopathie in Abhängigkeit von der Diabetesdauer

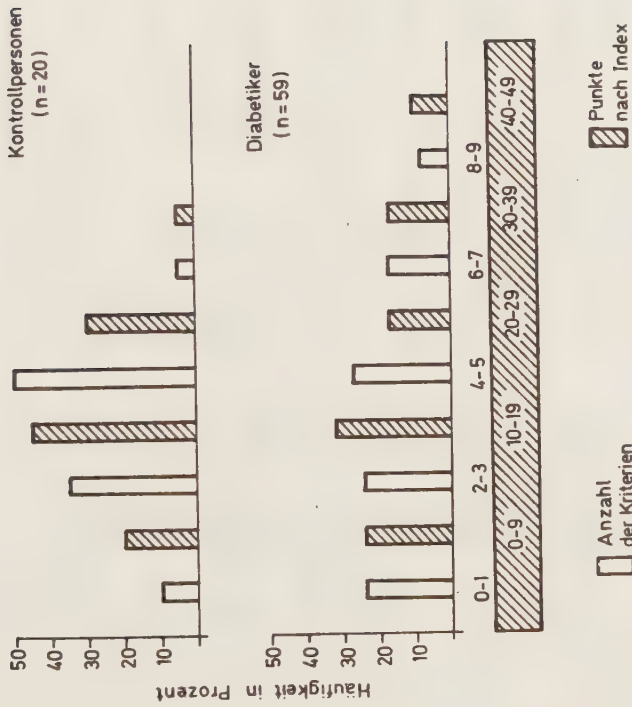


Abb. 3: Anzahl der positiven Kriterien bzw. Punktzahl nach einem Index an der Konjunktivalstrombahn bei Diabetikern und bei nichtdiabetischen Kontrollpersonen

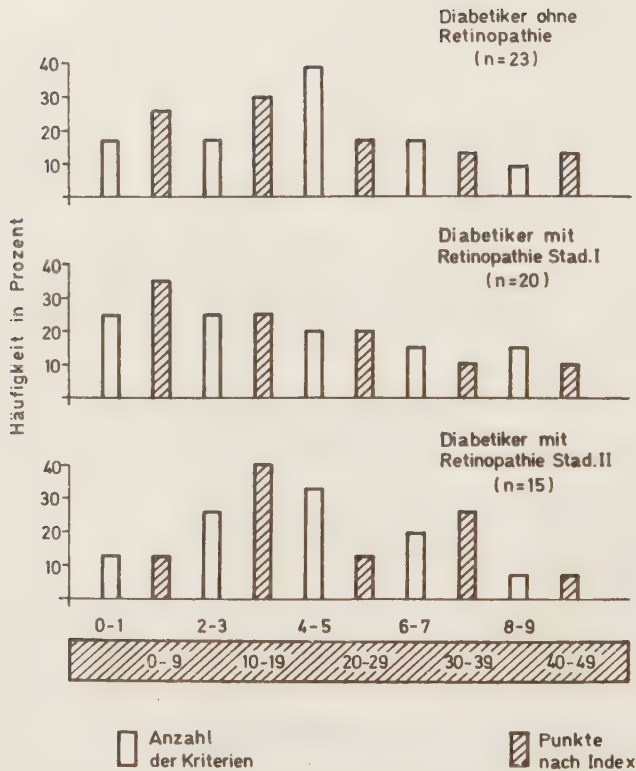


Abb. 4: Anzahl der positiven Kriterien bzw. Punktzahl nach einem Index an der Konjunktivalstrombahn bei Diabetikern mit verschiedenen Retinopathie-Stadien

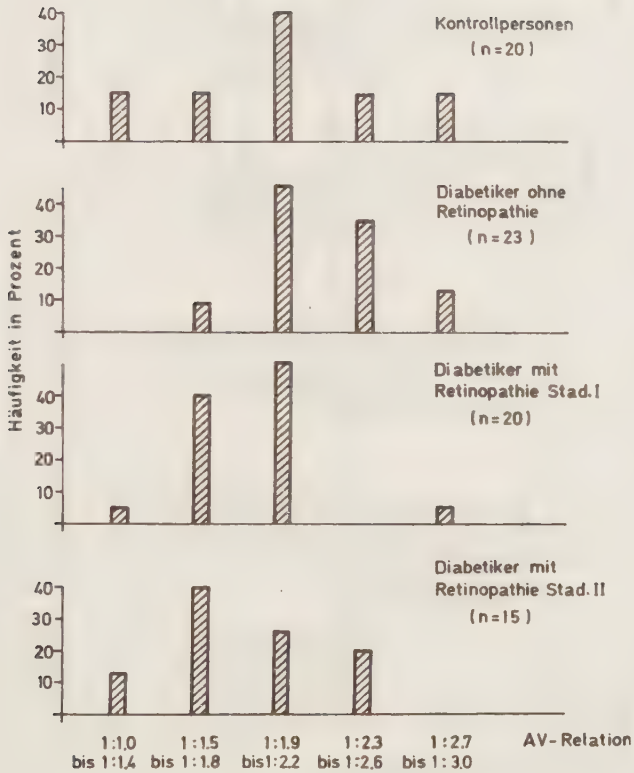
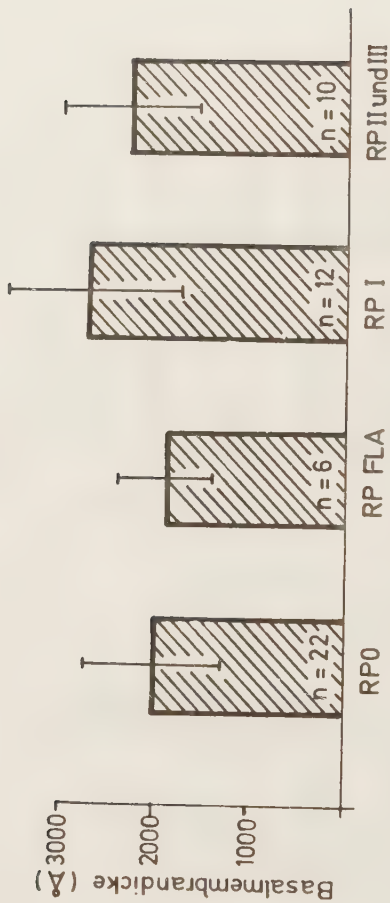


Abb. 5: AV-Relation der Konjunktivalstrombahn bei Kontrollpersonen und bei Diabetikern mit verschiedenen Retinopathie-Stadien



RP: Stadium der Retinopathie
FLA: Fluoreszenzangiographie

Abb. 6: Durchschnittswerte der Basalmembrandicke von Muskelkapillaren ($\bar{x} + s$) bei Diabetikern mit verschiedenen Stadien der Retinopathia diabetica

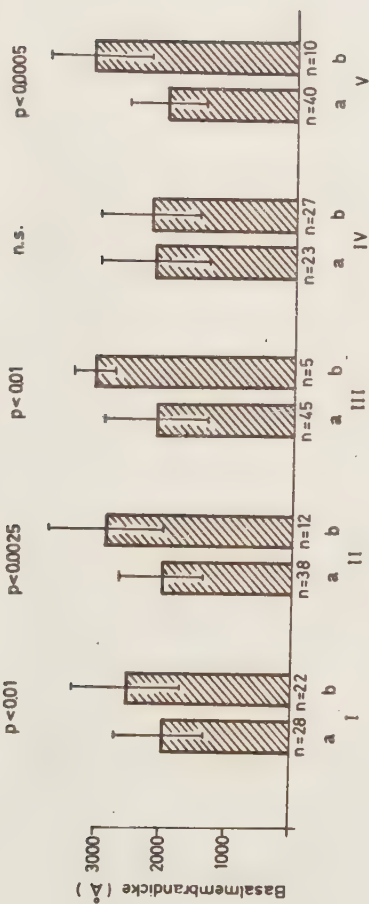


Abb. 7: Vergleich der durchschnittlichen Basalmembrandicke ($\bar{x} \pm s$) von Muskelkapillaren bei Diabetikern

- I. ohne (a) bzw. mit (b) ophthalmoskopisch erkennbarer Retinopathie
- II. ohne (a) bzw. mit (b) Hinweisen für eine diabetische Polyneuropathie
- III. ohne (a) bzw. mit (b) arterieller Verschußkrankheit
- IV. Raucher (b) und Nichtraucher (a)
- V. Normotoniker (a) und Hypertoniker (b)

Tabelle 1: Vergleich der Ophthalmoskopie mit der Fundusphotographie und der Fluoreszenzangiographie zum Nachweis von Augenhintergrundsveränderungen bei verschiedenen Stadien der diabetischen Retinopathie.

Retinopathia diabetica	Anzahl der Patienten	Nachweis der Veränderungen mit Hilfe von Ophthalmoskopie	Fundusphotographie, Fluoreszenzangiographie u. Ophthalmoskopie
Stadium 0	29	0	0
nur fluoreszenzangiographisch erkennbar	9	0	9
Stadium 1	24	16	24
Stadium 2	17	13	17
Stadium 3	4	2	4
gesamt	83	31	54

Tabelle 2: Retinopathie-Stadien in Abhängigkeit von der Diabetesdauer

Diabetesdauer (Jahre)	Anzahl der Patienten	Stadien der Retinopathia diabetica (RP)					
		RP 0	RP FLA	RP 1	RP 2	RP 3	
≤ 2	14	12 (86%)	2 (14%)	-	-	-	
$> 2 \leq 5$	12	9 (75%)	1 (8%)	2 (17%)	-	-	
$> 5 \leq 10$	15	4 (27%)	4 (27%)	4 (27%)	3 (20%)	-	
$> 10 \leq 15$	20	3 (15%)	1 (5%)	7 (35%)	7 (35%)	2 (10%)	
> 15	22	1 (5%)	1 (5%)	11 (50%)	7 (32%)	2 (9%)	
gesamt	83	29	9	24	17	4	

Tabelle 3: Durchschnittswerte ($\bar{X} \pm s$) der Patienten mit verschiedenen Retinopathie-Stadien (RP) bezüglich Alter, Diabetesdauer, Blutzucker, Harnzuckerausscheidung, Triglyceriden, Cholesterin, Risikofaktoren für Gefäßkrankheiten sowie Qualität der Stoffwechselführung (Punktwertung nach Index)

Anzahl der Patienten	RP 0	RP FLA	RP 1	RP 2 + 3
alle	29	9	24	21
DD* >1	20	7	24	21
DD >5	8	6	22	21
Alter (Jahre)				
alle	36,45 $\pm$ 15,67	41,00 $\pm$ 15,48	39,83 $\pm$ 14,04	46,16 $\pm$ 14,76
DD >1	37,25 $\pm$ 15,25	43,00 $\pm$ 17,23	39,83 $\pm$ 14,04	46,16 $\pm$ 14,76
DD >5	42,38 $\pm$ 17,21	44,00 $\pm$ 18,65	39,83 $\pm$ 13,26	46,16 $\pm$ 14,76
Diabetesdauer (Jahre)	4,01 $\pm$ 4,57	9,59 $\pm$ 10,27	14,79 $\pm$ 6,07	15,62 $\pm$ 5,27
Blutzucker a)**				
alle	243,43 $\pm$ 44,51	231,78 $\pm$ 65,57	218,83 $\pm$ 44,39	251,52 $\pm$ 54,50
DD >5	241,25 $\pm$ 41,51	250,00 $\pm$ 72,53	214,64 $\pm$ 42,41	251,52 $\pm$ 54,50
Blutzucker b)**				
alle	196,07 $\pm$ 48,52	177,00 $\pm$ 63,36	202,42 $\pm$ 52,13	221,48 $\pm$ 50,81
DD >5	194,13 $\pm$ 49,57	197,17 $\pm$ 67,15	207,32 $\pm$ 51,06	221,48 $\pm$ 50,81
Harnzucker/24h a)				
alle	44,47 $\pm$ 41,38	43,48 $\pm$ 45,23	39,68 $\pm$ 31,85	31,32 $\pm$ 17,59
DD >5	41,71 $\pm$ 38,27	44,23 $\pm$ 50,98	37,40 $\pm$ 32,16	31,32 $\pm$ 17,59
Harnzucker/24h b)				
alle	16,91 $\pm$ 23,89	15,10 $\pm$ 23,32	25,61 $\pm$ 29,76	14,28 $\pm$ 15,78
DD >5	27,71 $\pm$ 37,05	20,38 $\pm$ 27,47	25,65 $\pm$ 30,88	14,28 $\pm$ 15,78

Triglyceride (mg/dl)	alle DD >5	182,07 ± 166,84 151,19 ± 102,71	157,22 ± 107,58 195,17 ± 114,55	138,74 ± 74,74 136,57 ± 72,59	195,15 ± 154,13 195,15 ± 154,13
Cholesterin (mg/dl)	alle DD >5	207,38 ± 52,56 203,43 ± 28,43	190,56 ± 32,40 195,50 ± 29,42	198,04 ± 47,31 199,10 ± 47,58	212,40 ± 60,49 212,40 ± 60,49
Körpergewicht in % des Idealgewichts	alle DD >5	102,07 ± 14,95 111,00 ± 12,42	101,00 ± 17,52 98,83 ± 17,54	108,71 ± 17,58 108,41 ± 18,36	114,38 ± 21,00 114,38 ± 21,00
Punktzahl A	alle DD >5	5,14 ± 2,60 5,50 ± 3,16	4,44 ± 2,55 5,17 ± 2,64	5,13 ± 2,66 4,19 ± 2,64	6,19 ± 3,25 6,19 ± 3,25
Punktzahl B	DD >1 DD >5	3,25 ± 2,29 3,50 ± 2,39	3,75 ± 0,96 4,00 ± 1,00	3,56 ± 2,01 3,41 ± 1,97	3,21 ± 1,72 3,21 ± 1,72
Punktzahl C	alle DD >5	1,03 ± 1,18 1,00 ± 1,51	1,63 ± 1,41 2,20 ± 1,30	1,45 ± 1,28 1,42 ± 1,30	1,37 ± 1,01 1,37 ± 1,01
Ges.-Punktzahl	alle DD >1 DD >5	9,42 ± 6,37 10,00 ± 5,43 10,00 ± 6,37	9,82 ± 3,62 11,06 ± 1,26 11,37 ± 1,53	10,14 ± 4,47 10,14 ± 4,47 9,74 ± 4,47	10,77 ± 4,33 10,77 ± 4,33 10,77 ± 4,33

* DD = Diabetesdauer (Jahre)

** a) Mittlerer Blutglucosewert (3 Kontrollen tgl.) bzw. mittlere Harnzuckerausscheidung / 24 Std. während der ersten 8 Behandlungstage.

b) Mittlerer Blutglucosewert (3 Kontrollen tgl.) bzw. mittlere Harnzuckerausscheidung / 24 Std. während der letzten 3 Behandlungstage.

Tabelle 4: Vergleich vitalmikroskopischer Befunde an der Conjunctiva bulbi bei Diabetikern und nichtdiabetischen Kontrollpersonen.

	Kontrollpersonen			Diabetiker		
	Anzahl der Probanden n = 20	Alter der Probanden (Jahre)		Anzahl der Probanden n = 58	Alter der Probanden (Jahre)	
		<40 n = 10	>40 n = 10		<40 n = 29	>40 n = 29
<u>Extravaskuläre Veränderungen:</u>						
Hyaline Infiltration	6 (30%)	1	5	19 (33%)	2	17
Blutungen	3 (15%)	1	2	5 (9%)	-	5
<u>Intravaskuläre Veränderungen:</u>						
Sludge in Venolen	15 (75%)	8	7	44 (76%)	16	28
Sludge in Kapillaren	7 (35%)	3	4	34 (59%)	9	25
Sludge in Arteriolen	1 (5%)	1	-	17 (29%)	2	15
<u>Vaskuläre Veränderungen:</u>						
Sacculationen	6 (30%)	2	4	9 (16%)	4	5
Lokale Gefäßverengung	1 (5%)	1	-	1 (2%)	-	1
Mikroaneurysmen	-	-	-	4 (7%)	3	1
Generalisierte Gefäßverengungen	1 (5%)	1	-	-	-	-
Generalisierte Gefäßengstellung	-	-	-	3 (5%)	2	1
Gestreckter Gefäßverlauf	-	-	-	4 (7%)	1	3
Tortuositäten, Knäuelbildungen	9 (45%)	6	3	27 (47%)	16	11
Mäander	9 (45%)	6	3	26 (45%)	7	15
Zunahme der Kapillaren pro Fläche	3 (15%)	1	3	9 (16%)	4	5
Netzstruktur	8 (40%)	3	5	30 (52%)	10	16
Gefäßarme bzw. gefäßfreie Bezirke	-	-	-	2 (3%)	1	2

Tabelle 5: Vergleich vitalmikroskopischer Befunde an der Conjunctiva bulbi bei Diabetikern mit unterschiedlichen Retinopathie-Stadien (RP).

	Diabetiker				RP 2			
	RP 0		RP 1		Anzahl der Probanden		Alter der Probanden (Jahre)	
	Anzahl der Probanden n = 23	Alter der Probanden (Jahre) ≤40: n = 12 >40: n = 11	Anzahl der Probanden n = 20	Alter der Probanden (Jahre) ≤40: n = 11 >40: n = 9	Anzahl der Probanden n = 15	Alter der Probanden (Jahre) ≤40: n = 6 >40: n = 9		
<u>Extravaskuläre Veränderungen:</u>								
Hyaline Infiltrationen	3	2	9	9	7	-	7	
Blutungen	-	-	4	4	1	-	1	
<u>Intravaskuläre Veränderungen:</u>								
Sludg in Venolen	19	8	13	4	12	4	8	
Sludg in Kapillaren	13	4	10	2	11	3	8	
Sludg in Arteriolen	5	1	5	-	7	1	6	
<u>Vaskuläre Veränderungen:</u>								
Sacculationen	5	2	2	1	2	1	1	1
Lokale Gefäßverengungen	1	-	-	-	-	-	-	35
Mikroaneurysmen	3	2	-	-	1	1	-	1
Generalisierte Gefäßverweiterungen	-	-	-	-	-	-	-	-
Generalisierte Gefäßengstellung	1	1	-	-	2	1	1	1
Gestreckter Gefäßverlauf	1	-	1	-	2	1	1	1
Tortuositäten, Knäuelbildungen	10	6	11	7	6	3	3	3
Zunahme der Kapillaren pro Fläche	2	1	4	2	3	1	2	2
Mäander	11	2	7	1	8	4	4	4
Netzstruktur	12	4	8	2	10	4	6	6
Gefäßarme bzw. gefäßfreie Bezirke	-	-	1	-	1	1	-	-

Tabelle 6: Durchschnittswerte ($\bar{x} \pm s$) von Probandengruppen mit unterschiedlicher Dicke der Basalmembran von Muskelkapillaren bezüglich Alter, Diabetesdauer, Blutzucker, Harnzucker, Triglyceride, Cholesterin, Risikofaktoren für Gefäßkrankheiten und Qualität der Stoffwechselführung.

		Basalmembrandicke				p_1^{**}	p_2^{**}
Anzahl der Patienten		< 2000 Å	> 2000 Å	> 3000 Å			
Alter (Jahre)	alle	25	25	10			
	DD > 1	18	22	9			
	DD > 5	12	20	9			
Diabetesdauer (Jahre)	alle	32,12 $\pm$ 11,26	41,16 $\pm$ 15,50	51,70 $\pm$ 12,35	< 0,05	< 0,0005	
	DD > 1	32,33 $\pm$ 10,56	40,95 $\pm$ 15,96	50,89 $\pm$ 12,81	< 0,05	< 0,0005	
	DD > 5	33,25 $\pm$ 10,97	42,50 $\pm$ 15,84	50,89 $\pm$ 12,81	< 0,0125	< 0,005	
Blutzucker a) *** (mg/dl)	alle	7,21 $\pm$ 7,52	10,55 $\pm$ 7,57	15,23 $\pm$ 8,11			
	DD > 1	232,20 $\pm$ 39,67	230,88 $\pm$ 62,09	225,60 $\pm$ 92,17	> 0,10	> 0,10	
	DD > 5	225,92 $\pm$ 45,05	233,89 $\pm$ 66,93	231,22 $\pm$ 95,93	> 0,10	> 0,10	
Blutzucker b) *** (mg/dl)	alle	174,16 $\pm$ 40,52	201,76 $\pm$ 44,86	200,90 $\pm$ 58,67	< 0,025	> 0,10	
	DD > 1	180,75 $\pm$ 42,74	207,47 $\pm$ 46,72	206,11 $\pm$ 59,72	> 0,05	> 0,05	
Harnzucker/24h a) (g)	alle	43,63 $\pm$ 35,35	40,85 $\pm$ 22,64	28,86 $\pm$ 22,95			
	DD > 1	32,36 $\pm$ 18,21	41,89 $\pm$ 31,31	32,07 $\pm$ 21,84			
	DD > 5						
Harnzucker/24h b) (g)	alle	12,24 $\pm$ 14,55	21,05 $\pm$ 25,61	5,93 $\pm$ 6,92			
	DD > 1	12,41 $\pm$ 9,87	22,47 $\pm$ 28,18	6,59 $\pm$ 7,00			
	DD > 5						

Triglyceride (mg/dl)	alle DD > 5	145,12 ± 116,36 110,08 ± 33,12	180,24 ± 124,51 185,15 ± 131,21	215,40 ± 141,27 219,78 ± 149,12	> 0,10 <u>< 0,05</u>	> 0,05 <u>< 0,0125</u>
Cholesterin (mg/dl)	alle DD > 5	192,00 ± 34,04 183,50 ± 32,31	212,12 ± 60,07 213,89 ± 55,64	240,30 ± 60,31 239,56 ± 63,90	> 0,05 <u>< 0,05</u>	< 0,0025 <u>< 0,01</u>
Körpergewicht in % des Idealgewichts	alle DD > 5	102,96 ± 15,38 105,83 ± 16,48	108,21 ± 18,64 113,32 ± 17,30	116,40 ± 23,18 119,00 ± 22,98	0,10 0,10	< 0,05 > 0,05
Punktwertung A	alle DD > 5	4,12 ± 2,26 3,50 ± 2,50	6,20 ± 3,11 5,80 ± 2,97	6,56 ± 4,13 6,10 ± 4,15	< 0,025 <u>< 0,01</u>	< 0,05 <u>< 0,025</u>
Punktwertung B	DD > 1 DD > 5	2,31 ± 1,49 2,73 ± 1,49	4,14 ± 2,12 3,95 ± 2,14	4,33 ± 1,87 4,33 ± 1,87	< 0,005 > 0,05	< 0,005 <u>< 0,025</u>
Punktwertung C	alle DD > 5	0,96 ± 1,02 1,17 ± 1,19	1,75 ± 1,26 1,68 ± 1,29	2,30 ± 1,16 2,22 ± 1,20		
Ges.-Punktzahl	alle DD > 5	7,04 ± 3,80 7,18 ± 3,82	10,67 ± 5,17 11,21 ± 5,09	12,30 ± 4,95 13,11 ± 4,48	< 0,005 <u>< 0,025</u>	< 0,0025 <u>< 0,0025</u>

* DD = Diabetesdauer (Jahre).

** p₁ = Signifikanzniveau für Vergleich der Probandengruppen mit Basalmembrandicke <2000 Å u. >2000 Å.
p₂ = Signifikanzniveau für Vergleich der Probandengruppen mit Basalmembrandicke <2000 Å u. >3000 Å.
Unterstrichene p-Werte zeigen Signifikanz der Unterschiede an.

*** a) Mittlerer Blutglucosewert (3 Kontrollen tgl.) bzw. mittlere Harnzuckerausscheidung / 24 Std.
während der ersten 8 Behandlungstage.

b) Mittlerer Blutglucosewert (3 Kontrollen tgl.) bzw. mittlere Harnzuckerausscheidung / 24 Std.
während der letzten 3 Behandlungstage.

Tabelle 7: Dicke der Basalmembran von Muskelkapillaren, klinische und anamnestiche Angaben bei 50 Diabetikern (geordnet nach der Dicke der Basalmembran).

Nr.	Ge- schlecht	Alter (Jahre)	Diabetes- dauer (Jahre)	Basal- membran- dicke (A)	Retino- pathie Stadium	Sonstige Komplikationen	Therapie	Anmerkungen
1	w	58	16	4496	1	Neuropathie	Diat, Tabletten, Insulin	meist schlechte Stoff- wechsellaage, Hypertonus
2	w	59	0,3	4023	0	Neuropathie	Tabletten	schwere Neuropathie, Hypertonus, neuentdeckter Diabetes
3	m	26	22	3864	1	Neuropathie, Nekrobiosis lipoidica	Insulin, Tabletten	sehr labile Stoffwechsellaage
4	w	54	12	3594	2	-	Tabletten, Insulin	Übergewicht, Hypertonus, meist schlechte Stoff- wechsellaage
5	m	66	17	3399	2	Neuropathie, Art. Verschl.Kh., Nephropathie	Insulin	Hypertonus, schlechte Stoffwechsellaage
6	m	50	26	3368	1	Diabetische Amyotrophie	Insulin	Hypertonus, mehrfache Entgleisungen
7	m	66	7	3282	0	Arterielle Verschlußkrank- heit	Tabletten, Insulin	Hypertonus, Übergewicht, Hyperlipoproteinämie
8	w	48	13	3177	1	Arterielle Verschlußkrank- heit	Tabletten	-
9	m	38	26	3100	1	-	Insulin	In den letzten Jahren gut eingestellt, früher schlechter
10	w	52	13	3053	3	Art. Verschl.Kh. Nephropathie	Tabletten, Insulin	Hypertonus

11	m	39	11	2951	0	-	Insulin	-
12	m	24	5	2948	1	-	Insulin	schlechte Stoffwechsel- lage
13	w	46	6,5	2939	0	Neuropathie	Insulin	labile Stoffwechsellaage
14	w	58	9	2570	FLA	Neuropathie	Tabletten, Insulin	Hypertonus
15	m	60	20	2443	0	Neuropathie	Insulin	labile Stoffwechsellaage
16	m	20	5	2439	0	-	Insulin	unkooperativ, sehr schlechte Stoff- wechsellaage
17	w	36	0	2344	FLA	-	Insulin	T3 - Hyperthyreose
18	m	43	7	2237	1	-	Diät, Insulin	sehr gut eingestellt
19	w	36	7	2231	1	Neuropathie, Nephropathie	Insulin	-
20	m	18	13	2172	1	-	Insulin	schlechte Stoffwechsel- lage

Tabelle 7:

Nr.	Ge- schlecht	Alter (Jahre)	Diabetes- dauer (Jahre)	Basal- membran- dicke (A)	Retino- pathie Stadium	Sonstige Komplikationen	Therapie	Anmerkungen
21	m	20	1	2090	0	-	Insulin	schlechte Stoffwechsel- lage
22	m	33	0	2089	0	-	Insulin, Diät	-
23	m	31	4	2051	0	-	Tabletten, Insulin	schlechte Diäteinhaltung
24	w	18	13	2010	1	Nekrobiosis lipoidica	Insulin	labile Stoffwechsellaage
25	m	30	10	2009	2	-	Diät, Insulin, Tabletten	-
26	m	56	0	1991	0	-	Tabletten	-
27	m	31	23	1940	3	Neuropathie, Nephropathie	Insulin	schlechte Stoffwechsellaage Hypertonus
28	m	40	11	1892	2	-	Tabletten	-
29	m	28	7	1870	2	Neuropathie	Insulin	-
30	m	23	5	1859	0	-	Insulin	sehr labile Stoff- wechsellaage

31	w	32	0,2	1853	FLA -	Diat	diätetisch einstellbar
32	m	37	3	1847	FLA -	Insulin	-
33	w	47	24	1838	2 Neuropathie	Insulin	-
34	w	37	19	1833	2 -	Insulin	-
35	w	22	4	1793	0 -	Insulin	-
36	m	36	14	1792	2 Fettleber	Insulin	gute Einstellung
37	m	47	19	1699	1 -	Insulin	gute Einstellung
38	m	23	9	1633	FLA -	Insulin	-
39	m	39	11	1589	0 -	Insulin	gute Einstellung
40	m	42	0	1584	0 -	Insulin	gute Einstellung

Tabelle 7:

Nr.	Ge- schlecht	Alter (Jahre)	Diabetes- dauer (Jahre)	Basal- membran- dicke (A)	Retino- pathie Stadium	Sonstige Komplikationen	Therapie	Anmerkungen
41	m	19	2	1569	0	-	Insulin	gute Einstellung
42	m	44	3	1567	0	-	Insulin	gute Einstellung
43	m	43	10	1562	1	-	Diät, Tabletten	Übergewicht, keine Diät- einhaltung, keine Ent- gleisungen
44	m	20	0,8	1495	0	-	Insulin	häufige Stoffwechsel- entgleisungen
45	m	32	0	1480	0	-	Insulin	-
46	m	27	0	1412	0	-	Insulin	-
47	w	38	1,3	1303	0	-	Insulin	gute Einstellung
48	m	17	0	1241	0	-	Insulin	-
49	m	18	7	1105	FLA	-	Insulin	Labiler Hypertonus
50	m	18	7	996	0	-	Insulin	zufriedenstellende Stoffwechsellaage

3.2 Besprechung der Ergebnisse

3.2.1 Vergleich zwischen Ophthalmoskopie, Fundus- photographie und Fluoreszenzangiographie

Es wurde untersucht, wie die aufwendigen Methoden der Fundusphotographie und Fluoreszenzangiographie im Vergleich mit der herkömmlichen ophthalmoskopischen Fundusuntersuchung hinsichtlich ihrer diagnostischen Treffsicherheit bei frühen Retinopathiestadien zu beurteilen sind. Tabelle 1 zeigt die Anzahl der positiven Diagnosen, die von den einzelnen Untersuchungsmethoden geliefert wurden. In 58 von 83 Fällen (70 %) führten alle Untersuchungen zu dem gleichen Ergebnis. In 46 Fällen war ophthalmoskopisch keine diabetesbedingte Retinopathie gefunden worden. Davon konnten jedoch in 17 Fällen (37 %) Fundusveränderungen nachgewiesen werden, in acht Fällen gelang dies bereits mit der photographischen, in weiteren neun Fällen erst mit der angiographischen Methode. Von den 17 Fällen mit Retinopathie Stadium 2 waren 13 mit allen Methoden gleich beurteilt worden. In vier Fällen gelang es durch Farbphotos Exsudate oder Blutungen nachzuweisen, die ophthalmoskopisch noch nicht entdeckt worden waren. Die Fluoreszenzangiographie brachte hier keine weiteren Änderungen für die Beurteilung des Stadiums. Bei den vier Fällen von Retinopathie im Stadium 3, die in der Tabelle aufgeführt sind, handelt

es sich um äußerst diskrete Gefäßproliferationen, die sowohl ophthalmoskopisch als auch photographisch an der Grenze der Nachweisbarkeit lagen. Da sie sich in mehr peripheren Fundusbereichen befanden, entgingen sie auch dem Nachweis durch die Fluoreszenzangiographie.

In der Abb. 1 wurden die Fälle, bei denen eine Retinopathie gefunden wurde, in solchen mit beginnender Retinopathie (RP 1 und RP FLA, 33 Fälle) und solche mit ausgeprägter Retinopathie (RP 2 und 3, 21 Fälle) eingeteilt. Es wird gezeigt, mit welcher Methode jeweils die entscheidenden Befunde erhoben wurden. Der Wert der Fundusphotographie und der Fluoreszenzangiographie kommt besonders bei frühen Stadien der Fundusveränderungen zum Ausdruck. Hier konnten mit dem Augenspiegel nur 16 von 33 Fällen (48 %) diagnostiziert werden, während in acht Fällen das Photo und in neun Fällen zusätzlich noch die Fluoreszenzangiographie erforderlich waren. Ausgeprägte Veränderungen konnten bei 15 von 21 Patienten (71 %) mit dem Ophthalmoskop erkannt werden. Sechs Patienten (29 %) verdanken die endgültige Diagnose den photographischen Methoden.

Als Gesamtergebnis läßt sich festhalten, daß in 23 von 83 Fällen (28 %) Fundusphotographie und Fluoreszenzangiographie neue Erkenntnisse über den Zustand der Netzhautgefäße lieferten. In neun Fällen gelang es erst mit der Fluoreszenzangiographie, anderweitig nicht erkennbare Gefäß-

veränderungen nachzuweisen. Dabei handelte es sich in drei Fällen um Kapillarerweiterungen mit Farbstoffaustritten und in sechs Fällen um ophthalmoskopisch unsichtbare Mikroaneurysmen.

3.2.2 Anamnese, klinische Untersuchungsbefunde und Laborwerte im Vergleich zu den fluoreszenzangiographisch und photographisch erhobenen Augenhintergrundbefunden

Die schon seit langem bekannte Abhängigkeit der diabetischen Retinopathie von der Dauer des manifesten Diabetes mellitus sollte auch an unserem Kollektiv überprüft werden. Die Ergebnisse sind in Tabelle 2 und Abb. 2 dargestellt. Es zeigt sich, daß die erwartete Beziehung auch auf die von uns untersuchten Patienten zutrifft. Während von 27 Diabetikern mit weniger als fünf Jahren Diabetesdauer nur in sechs Fällen (22 %) diskrete, meist nur fluoreszenzangiographisch verifizierbare Veränderungen gefunden wurden, haben nach über zehnjähriger Diabetesdauer nur vier von 42 (weniger als 10 %) keinerlei Anzeichen für eine Retinopathie. Fluoreszenzangiographisch ließen sich allerdings in zwei Fällen bei erst vor kurzem (zwei Monate) entdeckten jungen Diabetikerinnen diabetisch bedingte Gefäß-

veränderungen nachweisen. Der Beginn der Fundusveränderungen ist nach unseren Befunden in den meisten Fällen nach fünf bis zehn Jahren Diabetesdauer zu vermuten. Bei wenigen Patienten bleiben die Veränderungen jedoch auch nach langer Diabetesdauer aus. So ließen sich bei einem 60jährigen Diabetiker nach 20 Jahren Diabetes keine Anzeichen für eine Retinopathie finden; eine 36 jährige Frau bot nach 33 Jahren Diabetes nur fluoreszenzangiographisch diskrete Anzeichen für eine beginnende Erkrankung der Fundusgefäße.

Beziehungen klinisch-chemischer Parameter zu den Retinopathiestadien sind in Tabelle 3 wiedergegeben. Die Patienten wurden dabei - wie in Abschnitt 2.2.5 beschrieben - nach Retinopathiestadien in Gruppen eingeteilt. Bei den durchschnittlichen Blutzucker-Werten in den ersten acht und in den letzten drei Tagen des stationären Aufenthaltes lagen alle gebildeten Gruppen in der gleichen Größenordnung. Das gleiche Bild ergibt sich bei den Ergebnissen der Urinzucker-Ausscheidung. Die durchschnittliche Besserung der Blut- und Harnzuckerwerte zwischen Beginn und Ende des stationären Aufenthalts kommt recht deutlich zum Ausdruck, hält sich aber bei allen Gruppen ungefähr im gleichen Rahmen. Die geringere Harnzucker-Ausscheidung in den letzten Tagen des Krankenhausaufenthalts bei Patienten mit fortgeschrittener Retinopathie gibt unter Umständen einen Hinweis auf eine bestehende Nephropathie. Es fällt auf, daß

gerade diese Patienten bei durchschnittlich höheren Blutzucker-Werten eine geringere mittlere Harnzucker-Ausscheidung aufweisen. In gleicher Weise wurden die Werte für Triglyceride und Cholesterin ausgewertet. Auch hier sind hinsichtlich der errechneten Durchschnittswerte keine deutlichen Unterschiede zwischen den Gruppen festzustellen.

Klinische Befunde wurden vergleichend zu den Untersuchungen des Augenhintergrundes herangezogen, soweit sie das Übergewicht, die Polyneuropathie und die Makroangiopathie betrafen. Wie bei den Laborwerten wurden die gebildeten Gruppen hinsichtlich des Übergewichts verglichen (Tabelle 3). Ohne statistische Signifikanz zeigt sowohl das durchschnittliche Körpergewicht in Prozent des Idealgewichts, als auch der prozentuale Anteil der Betroffenen mit höherem Retinopathiestadium einen Anstieg (Tabelle 3). Während von 29 Patienten mit RP 0 nur neun (31 %) ein Körpergewicht über 110 % des Idealgewichts haben, ist dies bei zwölf von 21 Patienten mit RP 2 (57 %) der Fall.

Bei unseren Patienten fand sich häufig ein gemeinsames Auftreten diabetesbedingter Fundusveränderungen und klinischer Hinweise für eine diabetische Polyneuropathie. Unter diesem Begriff wurden alle jeweils nur durch den Diabetes erklärbaren neurologischen Störungen wie Sensibilitätsstörungen, Parästhesien, Paresen und Potenz-

störung zusammengefaßt. Die Diagnose "diabetische Polyneuropathie" wurde auf Grund der klinisch-neurologischen Untersuchung gestellt. Von 27 Patienten mit Hinweisen auf diese Erkrankung hatten bei einer durchschnittlichen Diabetesdauer von 15,26 Jahren nur fünf (19 %) keine Retinopathie, während von den 57 Patienten ohne Neuropathie 24 (42 %) keine Anzeichen für eine Retinopathie aufwiesen. Hier lag aber die durchschnittliche Diabetesdauer nur bei 8,30 Jahren.

Die angiologischen Untersuchungen ergaben bei nur zehn der 83 Patienten Hinweise auf eine bestehende Makroangiopathie. Wenn man die hohe durchschnittliche Diabetesdauer ($13,40 \pm 4,70$ Jahre) berücksichtigt, kann man gegenüber unserem Gesamtkollektiv keine eindeutige Häufung oder stärkere Ausprägung der diabetestypischen Fundusläsionen erkennen. Ein Patient hatte keine nachweisbaren Fundusveränderungen, drei zeigten ausschließlich fluoreszenzangiographisch erkennbare Veränderungen, drei eine ophthalmoskopisch erkennbare Retinopathie im Stadium 1, zwei eine Retinopathie im Stadium 2 und einer beginnende proliferative Veränderungen. Hinsichtlich der Risikofaktoren wie Hypertonus, Nikotin, Hyperlipoproteinämie und Übergewicht heben sich die Patienten mit zusätzlicher Makroangiopathie jedoch deutlich in ungünstiger Weise vom Durchschnitt unserer Patienten ab.

Auf Grund der Anamnese fand sich in den Gruppen mit gering ausgeprägter Retinopathie ziemlich genau das gleiche Verhältnis zwischen kooperativen und unkooperativen, zwischen gut und schlecht eingestellten und gut und schlecht informierten Diabetikern wie in den Gruppen mit weiter fortgeschrittener Retinopathie. Um genauer vergleichen und um eine Gesamtwertung vornehmen zu können wurde - wie in Abschnitt 2.2.4 beschrieben - eine Punktwertung der anamnestischen Angaben erstellt und mit den Fundusbefunden verglichen. Die Punkte unter A beziehen sich auf die Stoffwechselsituation, soweit sie durch Laborwerte vom aktuellen Krankenhausaufenthalt dokumentiert ist, unter B sind anamnestische Angaben verwertet, unter C die Risikofaktoren Nikotin und Hypertonus. Es zeigt sich, daß die Durchschnittswerte für alle Gruppen nur sehr geringe Unterschiede aufweisen, d.h. es konnte mit den hier zur Verfügung stehenden Mitteln kein Zusammenhang zwischen Stoffwechselführung und diabetischen Fundusveränderungen nachgewiesen werden. Auch zwischen der diabetischen Retinopathie und den Faktoren Hypertonus und Nikotinkonsum konnte bei den von uns untersuchten Patienten keine Beziehung gefunden werden.

3.2.3 Die Konjunktivalmikroskopie im Vergleich zu Augenhintergrundsbefunden und sonstigen Parametern

Es sollte zunächst die Frage geklärt werden, ob sich die vitalmikroskopischen Befunde an der Conjunctiva bulbi von Diabetikern von denen nichtdiabetischer Kontrollpersonen unterscheiden. Tabelle 4 stellt die Häufigkeit der einzelnen Kriterien in den beiden zu vergleichenden Gruppen dar: Veränderungen, die ausschließlich bei Diabetikern gehäuft vorkommen, waren nicht zu finden. Veränderungen die bei den Kontrollpersonen nicht beobachtet wurden, nämlich "Mikroaneurysmen" und "generalisierte Spastik", kamen auch bei den Diabetikern nur sehr selten vor, so daß sie nicht als typisch für die Erkrankung gelten können. Die Anzahl der positiven Befunde liegt für jedes Kriterium bei Diabetikern und Kontrollpersonen jeweils in der gleichen Größenordnung. Tabelle 5 zeigt den Vergleich zwischen drei Gruppen von Diabetikern mit unterschiedlichen Retinopathiestadien. Auch hier unterscheiden sich die beobachteten Häufigkeiten der einzelnen mikrovasalen Veränderungen nicht, sondern ergeben für fast alle Veränderungen sehr ähnliche Werte. Unterteilt man die Gruppen noch einmal nach dem Alter in unter und über 40 Jahren alte Probanden, so ergibt sich eine altersabhängige Zunahme bei extra- und intravaskulären Veränderungen und besonders deutlich beim Sludge-Phänomen in den Arteriolen. Von den vaskulären Veränderungen sind nur

"Mäander" und Netzstruktur bei den älteren Patienten häufiger. Die Kontrollgruppe zeigt kaum Unterschiede zwischen den jüngeren und den älteren Probanden.

Zusätzlich wurden die einzelnen nach den Retinopathiestadien eingeteilten Patientengruppen bezüglich ihrer A-V-Relation (= Verhältnis der Lumenweiten von Arteriolen zu den begleitenden Venen) untereinander und mit dem Kontrollkollektiv verglichen. Wie aus Abbildung 5 hervorgeht, zeigte sich, daß die A-V-Relation in keiner Beziehung zum Stadium der diabetischen Fundusveränderungen steht. Bezüglich dieses Kriteriums war auch keine Unterscheidung zwischen der Gruppe der Diabetiker und der Kontrollgruppe möglich. Von Interesse war ferner ein eventueller Einfluß der Diabetesdauer auf die mikrovasalen Verhältnisse an der Conjunctiva bulbi. Ein Vergleich zwischen den Patienten mit einer bekannten Diabetesdauer von unter und über zehn Jahren hinsichtlich der Häufigkeit der einzelnen Kriterien ist aus Tabelle 4 zu ersehen. Es zeigt sich auch hier kein Unterschied zwischen den Gruppen. Um die Gruppen besser vergleichen zu können, wurde bei jedem Patienten die Anzahl der vorhandenen Kriterien gezählt und der entsprechende Index-Wert errechnet (Abb. 3 und Abb. 4). Auch die Index-Werte für die verschiedenen Gruppen ergeben keine deutlichen Unterschiede.

Fassen wir die Ergebnisse zusammen, so ist weder hinsichtlich der Einzelbefunde noch mit Hilfe einer Gesamtwertung ein ein-

deutiger Zusammenhang zu Veränderungen am Augenhintergrund oder zu einem anderen Parameter der diabetischen Stoffwechselstörung nachweisbar.

3.2.4 Ergebnisse der elektronenoptischen Basalmembranmessungen an Muskelkapillaren im Vergleich zu Fundusbefunden sowie anamnestischen, klinischen und laborchemischen Daten

In Tabelle 7 wurden alle 50 untersuchten Patienten in der Reihenfolge der gemessenen Basalmembrandicke aufgeführt. Zusätzlich zu den Basalmembran-daten wurden Angaben zu Diabetesdauer, Retinopathiestadium, Art der Therapie, Komplikationen, weiteren Risikofaktoren sowie Qualität der Stoffwechseleinstellung aufgenommen. Der tabellarische Überblick läßt vermuten, daß höhere Basalmembran-Werte häufiger mit Komplikationen wie Retinopathie, arterieller Verschußkrankheit und diabetischer Neuropathie verbunden sind. Patienten mit dickerer Basalmembran scheinen auch häufiger höheres Alter, längere Diabetesdauer, Hypertonie, Nierenschäden, schlechte Stoffwechseleinstellung und Übergewicht zu haben. Die meisten jungen Diabetiker mit kurzer Diabetesdauer weisen eine niedrige Basalmembrandicke (unter 2000 Å) auf. Die genannten Beziehungen sind jedoch

nicht einheitlich. Beispielsweise hatte eine Patientin ohne sonstige erkennbare Gefäßveränderungen bei neu entdecktem, medikamentös und diätetisch gut einstellbarem Diabetes einen sehr hohen Basalmembranwert von über 4000 Å (Fall Nr. 2), während ein juveniler Diabetiker mit wenig befriedigender Stoffwechselführung, beginnender proliferativer Retinopathie und ausgeprägter Nephropathie mit Hypertonus hinsichtlich seiner Basalmembrandicke im Bereich gesunder Kontrollpersonen lag (Fall Nr. 27).

Zur genaueren statistischen Analyse wurden die Probanden in Gruppen zusammengefaßt. Beim Vergleich der nach den Retinopathiestadien eingeteilten vier Gruppen konnte keine eindeutige Beziehung zwischen dem Grad der Ausprägung der Fundusveränderungen und der Basalmembrandicke nachgewiesen werden (Abb. 6). Faßt man jedoch alle Probanden ohne ophthalmoskopisch nachweisbare Fundusveränderungen (Gruppen RP 0 und RP FLA) zusammen und vergleicht sie mit der Gruppe aller Probanden mit ophthalmoskopisch erfäßbarer Retinopathie, so zeigt sich, daß die Basalmembrandicke in der letzteren Gruppe im Durchschnitt signifikant höher liegt ($2549,25 \pm 833,54$ Å gegenüber $1983,82 \pm 695,44$ Å, $p < 0,01$). Auch der Vergleich aller Patienten mit klinischen Zeichen einer diabetischen Polyneuropathie mit denen ohne solche Hinweise ($2915,08 \pm 908,55$ Å gegenüber $2016,03 \pm 640,13$ Å) ergibt signifikante Unterschiede

($p < 0,0025$). Gleiches ergibt sich für die Gegenüberstellung der von Veränderungen im Sinne einer Makroangiopathie Betroffenen mit den übrigen Probanden ($3096,20 \pm 320,74 \text{ Å}$ gegenüber $2137,78 \pm 783,43 \text{ Å}$) sowie bei Hypertonikern (RR systolisch > 160 ; anamnestisch häufig hohe RR-Werte) gegenüber Normotonikern ($2976,78 \pm 802,17 \text{ Å}$ gegenüber $2045,29 \pm 625,55 \text{ Å}$). Kein signifikanter Unterschied bestand zwischen den Basalmembrandicken von Rauchern und Nichtrauchern. Signifikante Altersunterschiede zwischen den gegenübergestellten Gruppen bestanden hinsichtlich der Neuropathie, der Makroangiopathie und der Hypertonie, jedoch nicht bei der Retinopathie. In allen Fällen lag die durchschnittliche Diabetesdauer bei der Gruppe mit der größeren Basalmembrandicke höher als in der Vergleichsgruppe.

Weiterhin wurde nach Beziehungen zwischen Stoffwechselführung und Risikofaktoren einerseits und der Basalmembranverdickung andererseits gesucht. Dazu wurden die Patienten nach der bei ihnen gemessenen Basalmembrandicke (BMD) folgendermaßen in Gruppen eingeteilt: 25 Patienten mit BMD unter 2000 Å wurden 25 mit einer BMD von mehr als 2000 Å gegenübergestellt. Aus letzterer Gruppe wurden nochmals zehn Patienten mit einer BMD über 3000 Å gesondert ausgewertet (Tabelle 6). Es zeigt sich, daß sich die Gruppen mit größerer Basalmembrandicke im Durchschnitt durch höheres Alter, längere Diabetesdauer, ungünstigere Ergebnisse der Punktwertung als Ausdruck schlechter Stoffwechselführung

und vermehrte Risikofaktoren wie Hypertonie und Übergewicht auszeichnen. Die t-Tests, die - soweit dies sinnvoll erschien - zur Prüfung der statistischen Signifikanz der Unterschiede durchgeführt wurden, ergaben zum großen Teil positive Ergebnisse (Tabelle 6).

Aus den Laborwerten für Blutzucker, Harnzuckerausscheidung, Triglyceride und Cholesterin, die während der stationären Behandlung bestimmt wurden, wurden für die einzelnen Gruppen Durchschnittswerte errechnet. Es zeigt sich, daß Blutzuckerwerte und Harnzuckerausscheidung keine eindeutige Beziehung zur Dicke der Basalmembran aufweisen. Die auffällig niedrige Harnzuckerausscheidung der Patienten mit Basalmembrandicken über 3000 Å ist wahrscheinlich auf eine im Durchschnitt verminderte Nierenfunktion zurückzuführen. Die mittleren Triglycerid- und Cholesterinkonzentrationen hingegen zeigen bei den Gruppen mit den größeren Basalmembrandicken deutlich höhere Werte im Vergleich zu der Gruppe mit niedriger Basalmembrandicke. Dies gilt nur, solange die neuentdeckten Diabetiker unberücksichtigt bleiben, die häufig bei erheblicher Stoffwechselentgleisung eine ausgeprägte sekundäre Hyperlipoproteinämie hatten.

4. Diskussion

4.1 Besprechung des vorliegenden Schrifttums

4.1.1 Untersuchungsmethoden des Augenhintergrundes

Kurz nach der Einführung des Augenspiegels durch Helmholtz im Jahre 1851, gelang es Jaeger 1856 erstmals diabetesspezifische Veränderungen am Augenhintergrund zu beobachten. Die heute zumeist gebräuchlichen Klassifikationen der diabetischen Retinopathie stammen jedoch alle aus jüngerer Zeit und gehen im wesentlichen auf die von Ballantyne getroffene Einteilung zurück (4). Die Abhängigkeit des Schweregrades der Retinopathie von der Dauer des Diabetes wurde wiederholt beschrieben (38, 46).

Eine wesentliche Bereicherung war die Einführung der Fluoreszenzangiographie des Augenhintergrundes durch Novotny und Alvis im Jahre 1961 (61). Diese Technik, die im Laufe der Jahre noch verfeinert wurde (85), erlaubt neben verbesserter Darstellung mikrovasaler Strukturen auch die Erfassung von hämodynamischen Vorgängen und von Permeabilitätsstörungen. Zusammen mit der Farbphotographie des Augenfundus ist sie zur Dokumentation des Befundes, insbesondere auch im Hinblick auf Verlaufsbeobachtungen hervorragend geeignet (28, 31, 33, 62).

Speziell bei der diabetischen Retinopathie liefert die Fluoreszenzangiographie gegenüber der herkömmlichen ophthalmoskopischen Untersuchung und der Fundusphotographie folgende zusätzliche Informationen: Nachweis von Mikroaneurysmen, die ophthalmoskopisch kaum oder noch nicht nachweisbar sind; Nachweis erweiterter Kapillarbereiche; Unterscheidung zwischen punktförmiger Blutung und Mikroaneurysma; Nachweis von Farbstoffaustritt als Zeichen der gestörten Blut-Retina-Schranke; Unterscheidung intraretinaler Neovaskularisationen von normalen Gefäßen. Damit stellt die Fluoreszenzangiographie eine Methode dar, die der Forderung nahekommt, die Diagnose der diabetischen Mikroangiopathie möglichst im Frühstadium zu stellen (10). Bei einer Untersuchung an 145 Kindern mit Diabetes zwischen einem Monat und 18 Jahren konnten in 75 % der Fälle angiographisch Veränderungen der Fundusgefäße nachgewiesen werden (49). Bei 20 Fällen bestand der Diabetes nur ein Jahr oder weniger. Die längste Diabetesdauer ohne nachweisbare Fundusveränderungen betrug in diesem Kollektiv zwölf Jahre (ein Fall). Beziehungen der Schwere der Veränderungen zur Diabetesdauer waren in dieser Studie eindeutig nachweisbar. Diese Beziehung war jedoch für die Güte der Stoffwechselkontrolle nicht erkennbar.

Mit Hilfe von fluoreszenzangiographischen Verlaufsbeobachtungen unterscheidet Freyler (28, 29) zwei Hauptgruppen

im Verlauf der diabetischen Retinopathie. Fälle mit "primär exsudative Angiopathie", deren Evolution vorwiegend durch Zunahme der kapillären Permeabilitätsstörungen gekennzeichnet ist (langsame Entwicklung über 10 bis 20 Jahre bis zum Erreichen eines präproliferativen Stadiums) bzw. solche mit "primär okklusiver Verlaufsform", bei denen der kapilläre Okklusionsprozeß gegenüber der Hyperpermeation im Vordergrund steht (rasche, schubhafte Progression innerhalb von ein bis maximal acht Jahren).

Greite entwickelte eine Methode, bei technisch hervorragenden Fluoreszenzangiogrammen die verschiedenen Parameter quantitativ zu erfassen (33). Aus quantitativen und korrelativen Analysen mit Hilfe der elektronischen Datenverarbeitung wurden die Kapillardilatationen als das entscheidende, den Schweregrad der Retinopathie am besten repräsentierende Kriterium zur Beurteilung der Retinopathie diabetica ermittelt. Beziehungen fanden sich zwischen den Kapillardilatationen einerseits und den Permeabilitätsstörungen, den Mikroaneurysmen und den proliferativen Gefäßveränderungen andererseits. Zwischen der Kapillardilatation und den übrigen Parametern (Kapillarverschlüsse, intraretinale Blutungen, Lipoidexudate und Veränderungen an den Arteriolen) konnte Greite keine gesetzmäßigen Beziehungen finden. Die Anzahl der Kapillardilatationen zeigt nach Greite Beziehungen zur Qualität der Diabeteseinstellung und läßt bei Verlaufsbeobachtungen prognostische Aussagen zu (33).

In jüngster Zeit wurde mit der Fluorophotometrie eine quantitative Methode beschrieben, die Blut-Retina-Diffusions-schranke zu studieren, die eine wichtige Rolle in der Pathophysiologie der Retina zu spielen scheint (16). Bei einer Serie von Untersuchungen an Diabetikern mit anscheinend normalem Fundus zeigte sich als frühestes Stadium der Wirkung des Diabetes auf die Retina eine Beeinträchtigung der Blut-Retina-Schranke.

4.1.2 Vitalmikroskopische Untersuchung der Conjunctiva bulbi

Die vitalmikroskopische Betrachtung der Augenbindehaut in Kombination mit der photographischen Dokumentation wurde 1954 von Ditzel eingeführt (22). Seine zahlreichen Untersuchungen führten ihn zu der Überzeugung, daß diabetische Gefäßveränderungen an der Conjunctiva bulbi schon in einem sehr frühen Stadium der Krankheit erkennbar seien (21, 23, 26). Bei einem Vergleich von 150 diabetischen und 90 nichtdiabetischen Patienten fand er bei den Diabetikern charakteristische Veränderungen an Kapillaren und Venolen und eine häufige Aggregation von Blutzellen (25). Zu ähnlichen Ergebnissen gelangte Böhme 1972 bei einer Untersuchung an 180 nichtdiabetischen Patienten einer allgemeinen Aufnahme-station und 33 Diabetikern (9). Folgende Kriterien wurden

von ihm in den Vordergrund gestellt: A-V-Relation, Sludge, Blutungen, mäanderförmige Schlingelungen der Gefäße, Sakkulationen und Tortuositäten der Venolen, Kaliberschwankungen, netzartige Gefäßanordnung, Mikroaneurysmen und Knäuelbildungen. Nach den Befunden mehrerer Autoren (5) zeigen Diabetiker im Vergleich zu Nichtdiabetikern einen größeren Durchmesser konjunktivaler Venolen gegenüber den begleitenden Arteriolen. Auch das Auftreten von Sludge-Phänomenen wurde bei ihnen gehäuft beobachtet.

Trotz dieser Befunde sind sich die meisten Autoren darüber einig, daß den konjunktivalmikroskopischen Befunden keine pathognomonische Bedeutung für die diabetische Mikroangiopathie zukommt. Landau und Davis (45) sowie Mohnicke und Böhme (59) fanden ähnliche Gefäßveränderungen bei Arteriosklerose und bei Hypertonie. Die beiden letztgenannten Autoren beurteilten bei einer Untersuchung von 118 Probanden die Befunde mit Hilfe eines Index und fanden bei Diabetikern und Hypertonikern ähnliche Indexwerte, die diejenigen von Normalpersonen etwa um das Dreifache übertrafen (59). Eine Korrelation der konjunktivalen Gefäßveränderungen zur Dauer oder Führung des Diabetes wurde nur selten gefunden (26). Von den meisten Untersuchern hingegen ließen sich solche Beziehungen nicht nachweisen.

Vor allem in jüngerer Zeit gab es auch kritische Äußerungen zur Aussagekraft der Konjunktivalmikroskopie. So spricht

auch Davis von einem begrenzten diagnostischen Wert der Methode (18). Harders fand bei einer Untersuchung an 30 jugendlichen Diabetikern, die auch fluoreszenzangiographisch untersucht wurden, keine Beziehung der Gefäßveränderungen an der Conjunctiva zur Diabetesdauer, zum Manifestationsalter oder zum Vorhandensein von Spätkomplikationen (36). Im Einzelfall sei daher die Konjunktivalmikroskopie wegen fehlender Spezifität für die Diagnose der diabetischen Mikroangiopathie bedeutungslos.

Die Bedeutung der Gefäßveränderungen an der Conjunctiva als Ausdruck der diabetischen Mikroangiopathie wird in jüngerer Zeit hauptsächlich unter funktionellen Gesichtspunkten beurteilt (24). So entwickelte Ditzel ein "dynamisches Konzept" der Entwicklung der Mikroangiopathie. Er vermutet, daß reversible funktionelle Veränderungen als Anpassungsvorgänge schon sehr früh vor sich gehen und in vielen Fällen den degenerativen Gefäßveränderungen vorausgehen, wobei die Hypoxie einen wichtigen Faktor darstellt (26). Es ist jedoch noch nicht entschieden, ob diese Veränderungen schon als Vorstadium der Mikroangiopathie zu werten sind.

4.1.3 Bioptische Untersuchungsmethoden der kleinen Gefäße

Seit etwa 20 Jahren sind die kleinsten Gefäße wiederholt Gegenstand von Untersuchungen zur Erforschung der diabetischen Mikroangiopathie gewesen. 1959 fand Goldenberg in einer lichtmikroskopischen Untersuchung von 92 diabetischen und 60 nichtdiabetischen amputierten Beinen bei Diabetikern charakteristische Läsionen der kleinen Arterien und Arteriolen mit Proliferation des Endothels und Ablagerung von PAS-positivem Material (32). Ähnliche Ergebnisse legten 1961 Aagenaes und Mitarb. (1) sowie 1966 Säve-Soderbergh und Mitarb. (73) und McMillan und Mitarb. (52) für Kapillaren aus Fingern und Zehen sowie aus Stanzbiopsien der Haut vor. Hier wurden bereits Korrelationen zwischen Wanddicke und Diabetesdauer sowie dem Retinopathiestadium aufgezeigt. Der elektronenmikroskopische Vergleich und die lichtmikroskopischen Untersuchungsergebnisse von Aagenaes und Mitarb. sowie vergleichende Licht- und elektronenoptische Untersuchungen an Muskelkapillaren von Zachs und Mitarb. (98) ließen die lichtmikroskopischen Wandverdickungen mit größter Wahrscheinlichkeit auf Verdickungen der Basalmembran zurückführen, wie sie bei gesunden Kontrollpersonen nicht oder nur selten auffindbar waren. Die meisten der erwähnten Untersucher beschrieben eine fleck- oder segmentartige Verteilung der Veränderungen.

In den frühen Sechziger-Jahren führten Siperstein und seine

Mitarbeiter die erste eingehende klinische Studie zur Verdickung der kapillären Basalmembran am Skelettmuskel durch (80). Sie bestimmten mit einem elektronenoptischen Verfahren die Dicke von jeweils 15 Kapillaren einer Gewebsprobe an je 20 sternförmig gelegenen Stellen der Gefäßwand und errechneten daraus die durchschnittliche Basalmembrandicke. Ergebnisse von Messungen an zunächst 51 Diabetikern, 50 Kontrollpersonen und 30 Prädiabetikern (= Kinder von zwei diabetischen Eltern, die selbst eine normale Glucosetoleranz aufweisen) wurden vorgelegt. Danach besaßen 98 % der Diabetiker und etwa die Hälfte der Prädiabetiker verdickte kapilläre Basalmembranen. Die obere Normgrenze wurde an einem Kontrollkollektiv mit 1325 Å festgelegt. Eine Beziehung der Basalmembranverdickung zu Dauer oder Schwere des Diabetes oder zum Alter der Probanden wurde nicht gefunden. Patienten mit Hyperglykämien aus anderen Ursachen zeigten keine eindeutig verdickten Basalmembranen. Siperstein schloß aus diesen Befunden, daß eine gemeinsame erbliche Anlage sowohl der diabetischen Stoffwechselstörung als auch der Basalmembranveränderung zugrunde liegt. Weil die Basalmembranverdickung vor einer mit Labormethoden erfaßbaren Störung des Kohlenhydratstoffwechsels angetroffen wurde, vermutete er, daß sie eine ursächliche Rolle für die Entstehung der Stoffwechselstörung spielen könnte.

Während sich um den Aussagewert der Befunde eine Kontroverse unter den Diabetologen entwickelte, sah Siperstein

bei weiteren Untersuchungen ihre Bestätigung (79). Abweichende Ergebnisse anderer Untersucher wurden einer veränderten Methodik angelastet (79).

In der Diskussion, die Sipersteins Befunde hervorgerufen hatten, wurde ihre Wertigkeit bald in Zweifel gezogen. Williamson, Kilo und Mitarb. entwickelten eine vereinfachte Methode der Quantifizierung der Basalmembrandicke (92). Hierbei wurde eine andere Technik der Gewebsfixation benutzt und nur an zwei Stellen mehrerer Kapillaren die jeweils minimale Basalmembrandicke elektronenoptisch gemessen. Es stellte sich heraus, daß die Basalmembrandicke mit dem Lebensalter anstieg (41). Beim Vergleich von Diabetikern mit gleichaltrigen Kontrollpersonen fand Williamson, daß Basalmembranverdickungen erst ungefähr fünf Jahre nach Beginn des Diabetes nachweisbar waren und mit längerer Diabetesdauer zunahmen (41). Bei neuentdeckten Diabetikern fehlten hingegen Anzeichen für Basalmembranveränderungen. In dieser Hinsicht entsprechen Williamsons Befunde denen von Østerby (63), die die Nierenglomeruli von Patienten mit neudiagnostiziertem jugendlichen Diabetes untersuchte. Sie fand keine Verdickung der Basalmembranen der glomerulären Kapillaren bei Patienten mit weniger als zwei bis drei Jahren Krankheitsdauer.

Bei der Fortsetzung seiner Studien beschrieb Williamson bei Patienten mit diabetischer Retinopathie ein größeres

Ausmaß der kapillaren Basalmembranverdickungen als bei Patienten ohne klinische Hinweise auf retinale Veränderungen (90). Auch Yodaiken (94) beobachtete eine Beziehung zwischen der Basalmembranverdickung und der diabetischen Retinopathie. In beiden Studien hatten jedoch die Patienten mit Retinopathie eine längere mittlere Diabetesdauer als die ohne Retinopathie. Es war daher nicht schlüssig zu klären, ob eine erhöhte Basalmembrandicke mit dem Auftreten der Retinopathie verbunden ist oder eine Folge der längeren Diabetesdauer darstellt.

Da die Bedeutung der Befunde über Basalmembranverdickungen also wegen der sich widersprechenden Ansichten Sipersteins und Williamsons umstritten blieb, wurden von weiteren Forschern (17, 66, 70, 75) Untersuchungen angestellt, bei denen zum Teil auch die beiden verschiedenen Methoden vergleichend angewandt wurden (76, 77, 93). Ihre Ergebnisse lassen sich dahingehend zusammenfassen, daß die Basalmembranbefunde von Diabetikern und Nichtdiabetikern erhebliche Überschneidungen zeigen, wenn auch meist signifikante Unterschiede gefunden wurden. Siperstein selbst war an einer Untersuchung an diabetischen Kindern beteiligt, wo nur in 40 % der Fälle verdickte Basalmembranen nachgewiesen wurden (70). Keine entscheidende Rolle für das Ergebnis schien die unterschiedliche Methode zu spielen (76, 77, 93).

4.1.4 Zur Frage des Zusammenhangs zwischen Qualität der Stoffwechselführung und diabetischer Mikroangiopathie

Die Frage, ob die Entstehung der diabetischen Mikroangiopathie von der Qualität der Stoffwechselführung beeinflusst wird, war lange Zeit umstritten (7, 12, 72). Während früher einige Diabetologen eine genetische Determination der Gefäßveränderungen annahmen und ihre weitgehende Unabhängigkeit von Stoffwechseleinflüssen betonten (69, 78, 80), geht heute die große Mehrzahl davon aus, daß die Stoffwechselveränderungen die Ursache der Gefäßkomplikationen sind und daß eine optimale Stoffwechselführung die Entstehung der Mikroangiopathie erheblich hinauszögern, wenn nicht sogar verhindern kann (11, 15, 40, 46, 50, 54, 56, 57, 68, 83).

Erste Einsichten in pathogenetische Zusammenhänge zwischen Stoffwechselvorgängen und mikrovasalen Veränderungen haben in den letzten Jahren einige physiologisch-chemische und histochemische Studien erbracht. Untersuchungen von Spiro an der glomerulären Basalmembran alloxandiabetischer Ratten (81, 82) weisen auf einen durch den Diabetes vermehrten Glucose-Einbau in Proteine und eine gesteigerte Synthese von Basalmembran-Untereinheiten hin. In analoger Weise wird die Vermehrung des Hämoglobin A_{1c} beim Diabetes (43, 67), sowie die erhöhten Serumspiegel von α_2 -Makroglobulin bei bestehender Retinopathie (60) erklärt. Noch nicht

vollständig geklärt ist die Rolle der vermehrten intrazellulären Sorbitbildung zum Beispiel in den Schwann'schen Zellen des peripheren Nervensystems, in der Augenlinse oder in der Gefäßwand (53). Da im Zusammenhang mit der diabetischen Mikroangiopathie auch von Veränderungen der Fließeigenschaften des Blutes (34, 74), sowie von Steigerungen der Wachstumshormonsynthese berichtet wird, ist davon auszugehen, daß der Einfluß der metabolischen Veränderungen auf die Wand kleiner Gefäße sehr komplex ist. Nach McMillan (51) stellen die Schädigungen der Mikrozirkulation das Produkt des Ineinanderwirkens folgender Faktoren dar: Basalmembranveränderungen an Kapillaren, veränderte Zellfunktion, Substratveränderungen der Zelle, veränderter Sauerstoff-Transport und veränderte Hormonproduktion. Die Vielgestaltigkeit der Manifestationen der Mikroangiopathie ist damit auf die Variabilität dieser Einzelfaktoren und auf die Fähigkeit der Gewebe und Organe zur Anpassung zurückzuführen.

Daß die schädigende Wirkung dieser Faktoren auf die kleinen Gefäße vom besseren oder schlechteren Ausgleich der Stoffwechselstörung abhängt, konnte am Tierversuch eindrucksvoll demonstriert werden (8). In einer prospektiven Studie bei alloxandiabetischen Hunden, deren Stoffwechsel über fünf Jahre entweder gut oder schlecht - je nach gewählter Insulindosis und Kost - eingestellt war, fand sich bei den nicht ausreichend behandelten Tieren eine um ein

Vielfaches ausgeprägtere Retinopathie und eine stärkere Verdickung der Basalmembran von Muskelkapillaren.

Die Beobachtungen am Menschen stützen sich zum größten Teil auf retrospektive Studien. Dabei wurde von zahlreichen Untersuchern eine geringere Ausprägung oder langsamere Entwicklung der Mikroangiopathie bei guter Stoffwechselführung beschrieben (15, 68). Die Qualität der Stoffwechselführung eines Patienten rückblickend zu bewerten, ist sicherlich problematisch. Nur die Blutzuckerwerte eines Patienten dazu heranzuziehen, dürfte nicht ausreichen. So wird gegen die retrospektiven Studien immer wieder eingewandt, daß ihren Aussagen die absolute Beweiskraft fehle. Prospektive Untersuchungen am Menschen, von denen bis heute zu dem Problem nur eine geringe Zahl vorliegt, sind daher wohl geeigneter. Prospektiven Ansprüchen genügen zum Teil die Untersuchungen einer belgischen Arbeitsgruppe an 4400 Diabetikern (46). Bemerkenswert an dieser Studie ist, daß ihre Aussagen unter anderem auf den täglichen protokollierten Harnzuckermessungen der Patienten basieren und daß die Patienten über viele Jahre nach einheitlichen Gesichtspunkten behandelt worden sind. Die durchschnittliche Qualität der Diabeteseinstellung ließ sich daher für viele Jahre zuverlässig bestimmen. Es zeigte sich, daß gut eingestellte Diabetiker auch nach 20 Jahren von schweren Mikroangiopathieformen weitgehend verschont blieben, im Gegensatz zu ungenügend behandelten

Patienten, die zum gleichen Zeitpunkt in 65 % an einer Retinopathie (meist fortgeschritteneren Stadiums), in 15 % an einer Nephropathie und in 55 % an einer Neuropathie litten. Ausschließlich prospektiv ging eine französische Untersucherguppe vor, die bei ihren Patienten über einen Zeitraum von drei Jahren wiederholt Fluoreszenzangiographien der Retina durchführte (40). Im Vergleich zu einer Insulintherapie mit nur einer morgendlichen Dosis, stellten sie dabei einen günstigen Effekt von mehreren Alt-Insulin-Injektionen hinsichtlich des Sistierens der Retinopathie fest.

Gesicherte Erkenntnisse über die positive Wirkung einer guten Stoffwechseleinstellung setzen definitive Vorstellungen über ihre Kriterien voraus. Von Jahnke und Mitarb. wurden im Auftrag der Deutschen Diabetesgesellschaft aufgrund einer Umfrage bei mehreren Diabetesexperten solche Kriterien erarbeitet (39). Für insulinpflichtige Diabetiker sind folgende Kriterien für eine gute Diabeteseinstellung zu fordern: postprandiale Blutzuckerwerte von meist $< 180 \text{ mg/dl}$, Harnzuckerausscheidung von $< 15 \text{ g/24 Std.}$, Serum-Triglyceride $< 150 \text{ mg/dl}$, Serum-Cholesterin $< 250 \text{ mg/dl}$, Körpergewicht nach Broca höchstens 110 % des Sollwertes. Der Zusammenhang zwischen Fettstoffwechsel und Gefäßveränderungen, auch im Sinne der Mikroangiopathie, der von mehreren Autoren beschrieben wurde (2, 27, 42), ist dabei

berücksichtigt. Wenn, wie Paetkan und Mitarb. (64) berichten, auch das Zigarettenrauchen eine Retinopathie ungünstig beeinflussen, sollte der gut eingestellte Diabetiker auch Nikotin möglichst vermeiden.

4.2 Diskussion der eigenen Ergebnisse

4.2.1 Konjunktivalmikroskopie

Die Konjunktivalmikroskopie stellt eine völlig risikolose, kaum belästigende und relativ einfach durchführbare Untersuchungsmethode dar. Auf Grund der vorliegenden Literatur war erhofft worden, daß sie auch für den Einzelfall brauchbare Aussagen über mikrovasale und mikrozirkulatorische Verhältnisse liefert und damit einen Weg zur frühzeitigen Erfassung von Veränderungen im Sinne der diabetischen Mikroangiopathie darstellen kann. Unsere Untersuchungen ergaben jedoch, daß dies nicht der Fall ist. Sichere diagnostische Aussagen sind weder bei Bewertung einzelner Kriterien noch mit Hilfe eines Index möglich. Es konnten keine signifikanten Unterschiede zwischen der Gruppe der Diabetiker und einer nichtdiabetischen Kontrollgruppe nachgewiesen werden. Außerdem konnten bei Diabetikern keine Hinweise auf Zusammenhänge mit Veränderungen am Augenhintergrund gefunden werden. Nicht völlig ausgeschlossen sind auf Grund unserer Untersuchung Beziehungen der Befunde an Konjunktivalgefäßen, insbesondere des Sludge-Phänomens, zu Gefäßveränderungen im Sinne der Makroangiopathie oder Arteriosklerose, sowie zu verschiedenen Risikofaktoren für Gefäßerkrankungen, wie Hypertonus und Nikotinkonsum. Unser Untersuchungsgut war jedoch wegen der geringen Anzahl von

Patienten mit einer Makroangiopathie nicht geeignet, diese Fragen schlüssig zu beantworten. Eine der Ursachen für die unterschiedliche Bewertung der Konjunktivalmikroskopie ist mit Sicherheit die Subjektivität des Untersuchers, die bei der Vielgestaltigkeit des Untersuchungsobjekts, d.h. der scheinbar regellosen Anordnung der konjunktivalen Gefäße, stark ins Gewicht fällt. Auch bei routinisierten Untersuchern ergeben sich daher unvermeidliche Schwierigkeiten und Meinungsverschiedenheiten bei der Befundung der Photos.

4.2.2 Untersuchungsmethoden zur diabetischen Retinopathie

Ziel der Arbeit war es zunächst, die Aussagekraft der ophthalmoskopischen, photographischen und fluoreszenzangiographischen Augenhintergrundsuntersuchungen zu vergleichen. Wie erwartet, erwies sich schon die Fundusphotographie durch die Dokumentation der Befunde der alleinigen ophthalmoskopischen Betrachtung überlegen. Sie zeigte in mehreren Fällen Mikroaneurysmen, Blutungen oder Lipoidexsudate, die dem ophthalmoskopisch untersuchenden Augenarzt entgangen waren. Soweit nur die Stadieneinteilung nach Ballantyne herangezogen wurde, konnte in unserem Kollektiv die Fluores-

zenzangiographie über die photographischen Befunde hinaus keine Befunde mehr beitragen, die zu einer Änderung der Beurteilung in einem einzelnen Fall geführt hätten. Allerdings beteiligten sich an unserer Studie zu wenige Patienten mit proliferativer Retinopathie, als daß die aus der Literatur (86) bekannten Möglichkeiten der Differentialdiagnose von Neovaskularisationen zum Tragen gekommen wären. Bei Patienten hingegen, die ophthalmoskopisch und photographisch keine Hinweise auf das Vorliegen einer Retinopathie zeigten, fanden sich mehrfach Mikroaneurysmen, Kapillardilatationen und Farbstoffaustritte, die als Anzeichen für den Beginn einer diabetischen Mikroangiopathie aufzufassen sind. Damit hatte die Fluoreszenzangiographie ihre Rolle bei der Frühdiagnostik der Mikroangiopathie bestätigt. Andererseits ist jedoch auch die Leistungsfähigkeit der ophthalmoskopischen Fundusuntersuchung vor allem unter Berücksichtigung ihres geringen apparativen Aufwandes anzuerkennen.

Für die folgenden vergleichenden Betrachtungen der Befunde am Augenhintergrund mit anamnestischen, klinischen und laborchemischen Daten mußte eine Einteilung in Gruppen gefunden werden. Das gewählte Einteilungsprinzip versuchte die fluoreszenzangiographischen Gesichtspunkte mit der auf Ballantyne zurückzuführenden, bewährten Studieneinteilung zu kombinieren. So ergaben sich vier Gruppen: Patienten ohne jegliche Zeichen für eine Retinopathia diabetica (RP 0),

mit nur angiographisch nachweisbaren Veränderungen (RP FLA), mit Retinopathie im Stadium 1 nach Ballantyne (RP 1) und mit Retinopathie im Stadium 2 nach Ballantyne (RP 2). Vier Patienten zeigten Anzeichen für beginnende proliferative Veränderungen (Stadium 3). Bei ihnen stand jedoch auch das Bild eines ausgeprägten Stadium 2 im Vordergrund, so daß sie dieser Gruppe zugeordnet wurden.

Der Vergleich der Retinopathiestadien mit der Diabetesdauer bestätigte, daß die vielfach gefundene ansteigende Häufigkeit und Schwere der Retinopathie entsprechend der Dauer des Diabetes auch hinsichtlich der zusätzlichen fluoreszenzangiographischen Kriterien zutrifft. Auffällig erscheint jedoch die Tatsache, daß die Gruppen mit den Retinopathiestadien 1 und 2 sich in ihrer durchschnittlichen Diabetesdauer sehr nahekomen. Dies steht aber mit den von Greite gemachten Beobachtungen über das zufällige und wechselnde Auftreten von Lipoidexsudaten und Blutungen (33) gut in Einklang und unterstützt auch die Ansicht der Autoren, die nur zwischen einem exsudativen und einem proliferativen Stadium der Retinopathie unterscheiden (28).

Von unseren Untersuchungen über Beziehungen zwischen der Retinopathie und anamnestischen Angaben sowie laborchemischen Daten (Blutzucker, Harnzuckerwerte, Cholesterin, Triglyceride) zur Stoffwechselsituation durfte nicht erwartet werden, daß sie das Problem des Einflusses der Diabeteseinstellung auf

die Entwicklung der Retinopathie endgültig lösen würden. Hier kann man sich viel eher auf die Ergebnisse breiter angelegter Studien verlassen, die vor allem auch den ambulanten Bereich mit erfassen. Die verwendeten Daten entsprechen jedoch denen, die einem Klinikarzt bei intensiver Nachforschung zur Beurteilung der Stoffwechselführung und der Gefährdung durch Risikofaktoren bei einem Patienten zur Verfügung stehen. Da sich die untersuchten Gruppen hinsichtlich dieser Daten nicht oder nur geringfügig unterscheiden und die Schwankungen innerhalb der Gruppen sich als sehr groß erwiesen, konnte belegt werden, daß Rückschlüsse auf das Vorliegen oder die Prognose der Mikroangiopathie allein mit der Hilfe solcher Daten für den Einzelfall sicher nicht möglich sind. Die gegenteilige Ansicht stellt ein wohl immer noch vorkommendes Vorurteil dar.

Die Schwierigkeiten, die dem Kliniker die rückblickende Beurteilung der Stoffwechselführung eines Patienten über den gesamten Verlauf der Erkrankung oder wenigstens über einen in mehreren Jahren bemessenen Zeitraum hin nahezu unmöglich machen, sind vielfältig. So ist auf anamnestische Angaben des Patienten, z.B. zur Einhaltung der Diät oder zu Ergebnissen der Harnzuckerkontrolle, im allgemeinen wenig Verlaß. Seine eigene Beurteilung der Stoffwechseleinstellung gründet sich meist auf sein subjektives Befinden und ist

für Vergleiche kaum verwendbar. Die retrospektive Beurteilung der Stoffwechselführung ist ohne genaue schriftliche Daten (z.B. Harnzuckertestbücher) unsicher. Viele unserer Patienten befanden sich bei der Aufnahme in die Klinik hinsichtlich ihres Stoffwechsels in einer unbefriedigenden Situation, mitunter sogar im Stadium der Entgleisung. Auch für die Einstellbarkeit oder für den Insulinbedarf ergaben sich keine Zusammenhänge mit dem Retinopathiestadium. Von allen Daten zeigte noch am ehesten das Körpergewicht, das ja auch das Verhalten im ambulanten Bereich widerspiegelt, Beziehungen zum Ausmaß der Augenhintergrundsveränderungen. Jedoch wurde auch hier keine statistische Signifikanz erzielt.

Weitere klinische Parameter wurden mit den Befunden am Augenhintergrund verglichen. Bei den Patienten mit Retinopathie trat auch gehäuft eine diabetische Neuropathie auf, ohne daß entschieden werden kann, ob dieser Zusammenhang die Annahme einer unmittelbaren gemeinsamen Ursache (Neuropathie als Manifestation der Mikroangiopathie an den nervenversorgenden Gefäßen) rechtfertigt. Eine Beziehung zwischen der Mikroangiopathie am Augenhintergrund und Veränderungen im Sinne der Makroangiopathie war an unserem hierfür sehr kleinem Kollektiv nicht nachzuweisen.

4.2.3 Bioptische Untersuchungen zur Mikroangiopathie am Skelettmuskel

Die elektronenoptische Messung der Basalmembran von Kapillaren erfaßt die nach dem derzeitigen Stand der Erkenntnisse grundlegenden Veränderungen der diabetischen Mikroangiopathie. Es durfte daher gehofft werden, daß die Daten, die von dieser Untersuchungsmethode geliefert werden, einen wichtigen Anhalt für eine Gesamtbeurteilung der mikrovasalen Verhältnisse eines Patienten geben (91, 96). Ebenso wurden von ihr weitere Aufschlüsse über die Pathogenese der diabetischen Mikroangiopathie erwartet, zumal die Basalmembrandicke im Vergleich mit den Veränderungen am Augenhintergrund, die bisher hauptsächlich als diagnostische Kriterien verwendet wurden, eine gut quantifizierbare Größe darstellt. Eine endgültige Entscheidung darüber, ob diese Erwartungen zutreffen, würde voraussetzen, daß die Methode an einer noch erheblich größeren Anzahl von hinsichtlich Alter und Diabetesdauer besser vergleichbaren Probanden erprobt wäre. Unsere Studie kann jedoch im Vergleich mit den Ergebnissen anderer Untersucher durchaus dazu beitragen, in dieser Hinsicht Vorentscheidungen zu treffen und Trends aufzuzeigen.

Untersuchungen von Siess (77), der auch die Basalmembranmessungen dieser Studie durchführte, haben ergeben, daß nichtdiabetische Kontrollpersonen unter vierzig Jahren Werte bis zu ungefähr 2000 Å für die Dicke der

Basalmembran von Muskelkapillaren aus dem Musculus vastus lateralis aufweisen. Damit liegt ungefähr die Hälfte der von uns untersuchten Diabetiker mit ihrer Basalmembrandicke am Muskel im Bereich Gesunder. Von ihnen zeigen jedoch nahezu 50 % mindestens beginnende, in einzelnen Fällen auch ausgeprägte mikrovasale Veränderungen an der Retina. Schon daraus kann gefolgert werden, daß eine besonders sichere oder besonders frühzeitige Diagnose der diabetischen Mikroangiopathie im Einzelfall von der Durchführung einer Muskelbiopsie und Messung der kapillären Basalmembrandicke nicht erwartet werden kann.

Andererseits erweist, wie auch Siess (77) zeigen konnte, die statistische Auswertung der von uns untersuchten Patientengruppe, daß Diabetiker mit längerer Dauer ihrer Stoffwechselstörung im Durchschnitt dickere Basalmembranen aufweisen als bei kurzer Diabetesdauer. Nach den in dieser Arbeit dargestellten Ergebnissen können auch Zusammenhänge zwischen der Basalmembranveränderung und der Qualität der Stoffwechselführung angenommen werden. Auch sie sind natürlich im Lichte der methodischen Schwierigkeiten zu sehen, die im vorigen Kapitel ausführlich diskutiert wurden. Dennoch sind sie deutlich genug, daß von Untersuchungen an größeren Kollektiven ihre Bestätigung eher erwartet werden darf als bei den Augenhintergrundsbefunden. In diesem Zusammenhang ist erneut die Ansicht zu bekräftigen, daß auch Parameter des Fettstoffwechsels mit zur Definition und Beurteilung der Qualität der Stoffwechselführung

herangezogen werden müssen. Auch einige Angaben aus dem Schrifttum (90, 94) über statistische Zusammenhänge zwischen Basalmembranveränderungen am Muskel und dem Vorhandensein einer diabetischen Retinopathie fanden wir bestätigt. Eindeutig im Gegensatz stehen unsere Befunde zu den Ergebnissen Sipersteins, der bei nahezu allen von ihm untersuchten Diabetikern verdickte Basalmembranen an Muskelkapillaren beschrieb und Zusammenhänge mit Alter, Diabetesdauer und weiteren die Art und Schwere des Diabetes betreffenden Parametern verneinte (80). Die Daten unserer Patienten fügen sich jedoch gut in das Bild ein, das eine Gesamtschau der Ergebnisse vermittelt, die von anderen Untersuchern publiziert wurden.

4.2.4 Empfehlungen zur Diagnostik der Mikroangiopathie

Die Untersuchungsmethoden, die in dieser Arbeit betrachtet wurden, haben die in sie gesetzten Erwartungen nur zum Teil erfüllt. Die Konjunktivalmikroskopie erwies sich zur speziellen Diagnostik der diabetischen Mikroangiopathie für klinische Zwecke als völlig ungeeignet. Die elektronenoptische Basalmembranmessung an Muskelgewebsproben ist zwar eine für den Patienten einigermaßen zumutbare, aber doch

sehr aufwendige Methode. Von ihrer klinischen Anwendung sind für den Einzelfall keine zuverlässigen Aussagen über das Ausmaß mikrovasaler Veränderungen im Gesamtorganismus zu erwarten. Über Auswirkungen der Basalmembranveränderungen für die Funktion des Muskels selbst ist nichts bekannt. Ebensovwenig gibt es gesicherte Möglichkeiten einer therapeutischen Beeinflussung. Die klinische Diagnostik der Mikroangiopathie - insbesondere im Frühstadium der Veränderungen - wird sich daher auch in Zukunft auf den Augenhintergrund zu konzentrieren haben. Die hervorragende Bedeutung regelmäßiger ophthalmoskopischer Kontrolluntersuchungen des Augenhintergrundes beim Diabetiker vom Beginn der Erkrankung an steht außer Zweifel. Sehr empfehlenswert ist zumindest für größere Zentren der Diabetikerbetreuung die Möglichkeit der regelmäßigen photographischen Dokumentation der Augenhintergrundsbe-funde. Diese Methode erhöht die diagnostische Sicherheit bei der Fundusbeurteilung, ermöglicht genaue Aussagen über Besserung oder Verschlechterung der Veränderungen (32) und gibt schließlich bei beginnender Retinopathie dem Arzt in Form der Photos ein wirksames Mittel in die Hand, den Patienten zur Einhaltung der Diät und zur laufenden Selbstkontrolle der Stoffwechselsituation anzuhalten. Eine noch genauere Darstellung und noch frühzeitigere Erfassung mikrovasaler Veränderungen wird zwar durch die Fluores-

zenzangiographie ermöglicht, jedoch sind Veränderungen die eine Behandlung mit der Laser-Koagulation indizieren, in aller Regel auch mit dem Augenspiegel erkennbar (71, 87). Die Anwendung der Fluoreszenzangiographie als Screening-Methode zur Frühdiagnostik kann daher - auch in Anbetracht ihrer Aufwendigkeit - nicht empfohlen werden. Daß sie im Einzelfall sinnvoll ist, wenn es um die Differenzierung proliferativer Veränderungen, oder um die Indikationsstellung und Verlaufskontrolle bei der Laser-Koagulation geht, ist nicht zu bestreiten.

Während also der unmittelbare Wert der dargestellten Untersuchungsmethoden für den einzelnen Patienten begrenzt ist, ist ihre Bedeutung für die klinische Forschung sicher höher einzuschätzen. Vor allem die Messung der Basalmembrandicke und die Fluoreszenzangiographie können nämlich mit Sicherheit zur weiteren Klärung der Pathogenese der diabetischen Mikroangiopathie beitragen. Unter den für den Patienten zumutbaren Methoden sind sie nahezu die einzigen, die einmal ein quantifizierendes Vorgehen ermöglichen und zum anderen auch geringgradige Veränderungen an den kleinen Gefäßen erkennbar werden lassen. Erforderlich ist die Durchführung von weiteren prospektiven Studien an Vergleichsgruppen, die in ihren Basisdaten (Alter, Geschlecht, Diabetesdauer usw.) möglichst homogen sein sollten. Fluoreszenzangiographische Untersuchungen mit quantitativer Auswertung

der Veränderungen sollten dabei mit der Basalmembranmessung kombiniert werden. Auf Grund unserer Ergebnisse ist von solchen Untersuchungen eine Bestätigung der These zu erwarten, daß die Basalmembranverdickungen durch die Stoffwechselstörung hervorgerufen und durch weitere Risikofaktoren verstärkt werden und daß sie durch optimale Stoffwechselführung und Vermeidung von Risikofaktoren geringer gehalten werden können. Wie dargelegt wurde, ist auch eine Parallele zwischen Basalmembranverdickungen an Muskelkapillaren und Augenhintergrundsveränderungen immerhin wahrscheinlich. Die Rolle von Basalmembranveränderungen für die Entstehung von Kapillardilatation und Mikroaneurysmen an der Retina (3) sowie die Entstehung der Basalmembranveränderungen selbst (89) scheinen vor einer Klärung zu stehen. Für den Patienten könnte dies insofern von Nutzen sein, als ihm dann die günstige Wirkung einer sorgfältigen Stoffwechselführung auf die Spätprognose seiner Erkrankung endgültig bewiesen werden könnte. Dies sollte ihn und seinen Arzt zu ständigen Bemühungen in dieser Hinsicht veranlassen und Zweifel am Sinn dieser Anstrengungen beseitigen.

5. Zusammenfassung

Untersuchungsergebnisse aus jüngerer Zeit ließen vermuten, daß die diabetische Mikroangiopathie ihre morphologische Grundlage in Verdickungen der Basalmembran der Kapillaren hat und daß viele, wenn auch nicht alle Gefäßbezirke des Organismus davon befallen werden können. Die Pathogenese dieser Veränderungen konnte bis heute nicht hinreichend geklärt werden. Die klinische Diagnostik beschränkte sich bisher weitgehend auf die Untersuchung des Fundus oculi mit dem Augenspiegel. Ziel der vorliegenden Arbeit war es, den Wert einiger weiterer ophthalmologischer Untersuchungsmethoden, nämlich Fundusphotographie, Fluoreszenzangiographie und Konjunktivalmikroskopie, sowie der Muskelbiopsie mit elektronenoptischer Messung der Basalmembrandicke der Kapillaren hinsichtlich ihrer Anwendbarkeit und Aussagekraft für klinische Zwecke zu prüfen und ihren möglichen Wert zur Aufklärung der Pathogenese der Mikroangiopathie zu beurteilen. Dabei ging es vor allem auch um die These, daß das Ausmaß mikrovasaler Läsionen von der besseren oder schlechteren Einstellung der diabetischen Stoffwechsellage abhängt.

Ophthalmoskopische, photographische sowie fluoreszenzangiographische Untersuchungen des Augenhintergrundes wurden bei 83 stationär aufgenommenen Diabetikern durchgeführt, bei 50 von ihnen darüberhinaus eine Nadelbiopsie aus dem

Musculus vastus lateralis. An dem Biopsiematerial wurde elektronenoptisch die Dicke der kapillären Basalmembran gemessen. Bei weiteren 58 Diabetikern sowie 20 nichtdiabetischen Kontrollpersonen wurde eine vitalmikroskopische Betrachtung der Conjunctiva bulbi mit photographischer Dokumentation vorgenommen. Die anlässlich des stationären Aufenthaltes erhobenen anamnestischen, klinischen und laborchemischen Daten wurden für die Auswertung der Befunde mit herangezogen.

Die Auswertung der Befunde ergab, daß die Conjunctiva bulbi nicht als typischer Manifestationsort der diabetischen Mikroangiopathie gelten kann. Die Konjunktivalmikroskopie ist daher für die klinische Diagnostik ohne Wert. Am Augenhintergrund erwiesen sich Fluoreszenzangiographie und Fundusphotographie der alleinigen ophthalmoskopischen Betrachtung der Netzhaut als eindeutig überlegen. Die Abhängigkeit der erhobenen Befunde von der Diabetesdauer konnte bestätigt werden. Nicht sicher nachgewiesen werden konnten hingegen Beziehungen zu bestimmten Laborwerten (Blutglucose, Harnzuckerausscheidung, Serum-Cholesterin, Serum-Triglyceride) sowie zu anamnestischen Angaben bezüglich der Stoffwechselführung. Normale Basalmembranwerte für Muskelkapillaren schlossen eine bestehende Mikroangiopathie in anderen Gefäßbezirken keineswegs aus. Patienten mit verdickten Basalmembranen (über ca. 2000 Å) zeigten durchschnittlich höheres Alter, längere Diabetesdauer, schlechte Stoffwech-

selführung und mehr Risikofaktoren für Gefäßerkrankungen als Patienten mit normal dicker Basalmembran. Patienten mit ophthalmoskopisch nachweisbarer Retinopathie hatten - allerdings bei längerer mittlerer Diabetesdauer - durchschnittlich eine höhere Basalmembrandicke als solche ohne ophthalmoskopisch erkennbare Retinopathie. Welchem der genannten Einzelfaktoren der entscheidende Einfluß auf die Basalmembrandicke zukommt, wird erst durch weitere, möglichst prospektive Untersuchungen an größeren, besser vergleichbaren Kollektiven endgültig zu klären sein. Von solchen Studien sind bei kombiniertem Einsatz von Basalmembranmessung und auch quantitativ ausgewerteter Fluoreszenzangiographie weitere Aufschlüsse darüber zu erwarten, in welcher Weise die diabetische Stoffwechselstörung mikrovasale Läsionen verursacht. Der These von der Unabhängigkeit der mikrovasalen Veränderungen von der manifesten Stoffwechselstörung beim Diabetiker kann aufgrund der vorgelegten Befunde eindeutig widersprochen werden.

Eine Einführung der Muskelbiopsie in die klinische Routine-Diagnostik erscheint derzeit nicht angebracht. Die Fluoreszenzangiographie wird einzelnen Fällen mit speziellen Fragestellungen vorbehalten bleiben. Häufigere und wenn möglich regelmäßige Anwendung, zumindest an größeren Zentren, sollte hingegen die photographische Dokumentation der Augenhintergrundsbefunde finden.

L i t e r a t u r v e r z e i c h n i s
=====

- 1 Aagaard, M.D., H. Moe:
Light- and Electron-microscopic Study of Skin
Capillaries of Diabetes.
Diabetes 10 (1961), 253-259
- 2 Albrink, M.J., P.H. Laviates, E.B. Man:
Vascular Disease and Serum Lipids in Diabetes
Mellitus.
Am. Int. Med. 58 (1963), 305-323
- 3 Ashton, N.:
Vascular Basement Membrane Changes in Diabetic
Retinopathy.
Brit. J. Ophthal. 58 (1974), 344-366
- 4 Ballanthyne, A.J., J.C. Michealson:
Textbook of the Fundus of the Eye.
2. Aufl., Williams u. Wilkins, Baltimore 1970
- 5 Bech, K., E. Hansen, S.E. Lorentzen, K. Lundbaeck:
The V/A Ratio of the Smaller Vessels of the Bulbar
Conjunctiva in Diabetes Mellitus.
Diabetes 9 (1960), 441-445

- 6 Beisswenger, P.J., R.G. Spiro:
Human Glomerular Basement Membrane:
Chemical Alteration in Diabetes Mellitus.
Science 168 (1970), 596-598
- 7 Bloodworth, J.M.B., Jr:
Diabetic Microangiopathy
Diabetes 12 (1963), 99-114
- 8 Bloodworth, J.M.B., R.L. Engermann, K.L. Powers:
Experimental Diabetic Microangiopathy.
Basement Membran Statistics in the Dog.
Diabetes 18 (1969), 455-458
- 9 Böhme, H.:
Die Bedeutung der Konjunktivalmikroskopie für die
Diagnostik von Veränderungen der Endstrombahn.
Ihr Einsatz als Routineverfahren zur Frühdiagnostik
von Gefäßerkrankungen.
Inn. Med. 27 (1972), 633-642
- 10 Brooser, G., L. Barta, L. Anda, M. Molnár:
Frühdiagnose der Mikroangiopathie bei kindlichem
Diabetes.
Klin. Mbl. Augenheilk. 166 (1975), 233-236

- 11 Cahill, G.F., D.D. Etzwiler, N. Freinkel:
"Control" and Diabetes.
New Engl. J. Med. 294 (1976), 1004
- 12 Caird, F.J.:
Metabolic Control.
In: Lynn, J.R., W.B. Synder, A. Vaiser
Diabetic Retinopathy.
Grune u. Stratton, New York 1974
- 13 Camerini-Davalos, R.A., W. Opperman, A.S. Reddi,
C.A. Velasco:
The Development of the Diabetic Microangiopathy.
In: Diabetische Angiopathien. Hrsg. K.Alexander,
M. Cachovan:
Verlag Witzstrock, Baden-Baden 1977
- 14 Cleve, H., K. Alexander, H.J. Mitzkat, P. Nissen,
J. Salzmann:
Serumglykoproteine beim Diabetes mellitus; quantitative
immunologische Bestimmung von saurem α_1 -Glykoprotein,
 α_2 -Makroglobulin und Hämoexin bei Diabetikern mit
und ohne Angiopathien
Diabetologia 4 (1968), 48-55
- 15 Constam, G.R.:
Sind die diabetische Angiopathie und Neuropathie
vermeidbar?
Med. Klinik 72 (1972), 695-702

- 16 Cunha-Vaz, J.G., J.R. Ruria de Abren, A.J. Campos:
Early Breakdown of the Blood-Retinal Barrier in
Diabetes.
Br. J. Ophthalmol. 59 (1975) 649-656
- 17 Danowski, T.S., E.R. Fischer, R.C. Kharuna,
S. Nolan, T. Stephan:
Musclê Capillary Basement Membrane in Juvenile
Diabetes mellitus.
Metabolism, 21 (1972), 1125-1132
- 18 Davis, E.:
An Evaluation of Clinical Biomicroscopy of the
Small Blood Vessels.
7th Europ. Conf. Microcirculation, Aberdeen 1972
Bibl. anat., 11 (1972), 233-238
- 19 Davis, E.:
Clinical Capillary Microscopy.
Charles C. Thomas Publisher, Springfield 1966
- 20 Ditzel, J.:
A Contribution to the Hypoxic Theory for Diabetic
Angiopathy.
In: Diabetische Angiopathien, Hrsg. K. Alexander,
M. Cachovan.
Verlag Witzstrock, Baden-Baden 1977

- 21 Ditzel, J., P. Moinert:
Changes in Serum Proteins, Lipoproteins, and
Proteinbound Carbohydrates in Relation to Pathologic
Alteration in the Microcirculation of Diabetic
Subjects.
J. Lab. u. Clin. Med. 54 (1959), 843-859
- 22 Ditzel, J., R.W.St. Clair:
Clinical Method of Photographing the Smaller Blood
Vessels and the Circulating Blood in the Bulbar
Conjunktiva of Human Subjects.
Circulation 10 (1954) 277-281
- 23 Ditzel, J.:
The Conjunktival Vessels in Diabetes Mellitus.
Munksgaard, Copenhagen 1962
- 24 Ditzel, J.:
Functional Microangiopathy in Diabetes Mellitus.
Diabetes 17 (1968), 388-397
- 25 Ditzel, J., U. Sagild:
Morphologic and Hemodynamic Changes in the Smaller
Blood Vessels in Diabetes Mellitus. II. The Dege-
nerativ and Hemodynamic Changes in the Bulbar
Conjunctiva of Normotensive Diabetic Patrents.
New. Engl. J. Med. 250 (1954), 587-594

- 26 Ditzel, J., J. Duckers:
The Bulbar Conjunctival Vascular Bed in Diabetic
Children.
Acta Puediatrica 46 (1957), 535-552
- 27 Eck, van, W.F.:
The Effect of a Low Fat Diet on the Serum Lipids
in Diabetes and its Significance in Diabetic
Retinopathy.
Am. J. Med. (1959), 196-211
- 28 Freyler, H.:
Diabetische Retinopathie. Analyse der progressiven
Schübe, Prophylaxe und Therapie mit Lichtkoagulation.
Fortschr. Med. 94 (1976), 2086-2087
- 29 Freyler, H., St. Nichorlis, H. Arnfelser, J. Egerert:
Welche Faktoren beeinflussen die Progredienz der
diabetischen Retinopathie?
Wiener klin. Wschr. 86 (1974), 621-624
- 30 Geller, G.:
Die diabetische Angiopathie aus der Sicht des
Pathologen.
Dtsch. med. Wschr. 92 (1967), 1640-1643

- 31 Geritzen, F.M.:
The Course of Diabetic Retinopathy.
Diabetes 22 (1973), 122-128
- 32 Goldenberg, S.:
Nonatheromatous Peripheral Vascular Disease of
the Extremity in Diabetes Mellitus.
Diabetes 8 (1959), 261-273
- 33 Greite, J.-H.:
Fluoreszenzangiographische Kriterien zur Beurteilung
der Retionpathia diabetica.
Habilitationsschrift, München 1975
- 34 Haeringen, van, N.J., J.A. Oosterhuis, J. Terpstra,
E. Glasius:
Erythrocyte Aggregation in Relation to Diabetic
Retinopathy.
Diabetologia 9 (1972), 20-24
- 35 Hallerauer, W., J. Schirmeister:
Die perkutane Biopsie der Niere.
Med. Klinik 70 (1975), 1103-1111
- 36 Harders, H.:
Die diabetische Capillaropathie . Mikroangiologische
Untersuchungen bei juvenilen Diabetikern.
Dt. Ges. Innere Medizin 74 (1968), 112-118

- 37 Hoffmann, G.:
Eine Modifikation der Muskel-Saugbiopsienadel.
Dtsch. med. Wschr. 99 (1974), 1408-1409
- 38 Jahnert, H.G., G. Mohnike, L. Günther:
Ophthalmologische Diabetesstudien.
Klin. Wschr. 34 (1956), 807-813
- 39 Jahnke, K., H.D. Miss, H. Drost:
Kriterien und Bewertung der Diabeteseinstellung.
Dtsch. med. Wschr. 99 (1974), 870-883
- 40 Job, D., E. Eschwege, C. Guyot-Argenton, J.-P. Aubry,
G. Tchobrutsky:
Effect of Multiple Daily Insulin Injections on the
Course of Diabetic Retinopathy.
Diabetes 25 (1976), 463-469
- 41 Kilo, C., N. Vogler, J.R. Williamson:
Muscle Capillary Basement Membrane Changes Related
to Aging and to Diabetes Mellitus.
Diabetes 21 (1972), 881-905
- 42 Kissebah, A.H.:
Plasma-Lipids and Glucose/Insulin Relationship in
Non-Insulin-Requiring Diabetes with and without
Retinopathy.
The Lancet 2 (1975), 1104-1107

- 43 Koenig, R.C.:
Correlation of Glucose Regulation and Hemoglobin
A_{1c} in Diabetes Mellitus.
New. Engl. J. Med. 295 (1976), 417
- 44 Kreyszig, E.:
Statistische Methoden und ihre Anwendung.
Vandenhoech & Ruprecht, Göttingen 1968
- 45 Landau, J., E. Davis:
The Small Blood-Vessels of the Conjunktiva and
Nailbed in Diabetes mellitus.
The Lancet, October 1 (1960), 731-734
- 46 Lauvaux, J.P., J. Pirart:
Diabetic Retinopathy. A Statistical Study in
4400 Diabetes. Relation to Duration and Control.
Artifactual Nature of Early Retinopathy.
10. Kongreß der European Association for the
Study of Diabetes.
Diabetologia 10 (1974), 383
- 47 Lund, O.-E.:
Klinik der diabetischen Retinopathie.
In: Diabetische Angiopathien. Hrsg. K.Alexander,
M. Cachovan.
Verlag Witzstrock, Baden-Baden 1977

- 48 Lundbaek, K., N.J. Christensen, V.A. Jensen,
K. Johansen, T.St. Olsen, P. Hansen, H. Ørskov,
R. Osterby:
Die Diabetische Angiopathie.
Kongreß der Inneren Medizin, 1976
- 49 Malone, J.J., T.C. van Cader, W.C. Edwards:
Diabetic Vascular Changes in Children.
Diabetes 26 (1977), 673-679
- 50 Marble, A.:
Angiopathy in Diabetes: An Unsolved Problem.
Diabetes 16 (1967), 825-838
- 51 McMillan, D.E.:
Detoriation of the Microcirculation in Diabetes.
Diabetes 24 (1975), 944-957
- 52 McMillan, D.E., D.L. Breithaupt, W. Rogenau,
J.C. Lee, P.H. Forsham:
Forearm Skin Capillaries of Diabetic, Potential
Diabetic and Nondiabetic Subjects.Changes Seen
by Light Microscope.
Diabetes 15 (1966), 251-257

- 53 Mehnert, H.:
Begünstigen Sorbit und Fructose die diabetische
Lento- und Neuropathie?
Dtsch. med. Wschr. 103 (1978), 229-231
- 54 Mehnert, H.:
Diabetologie in Klinik und Praxis.
Thieme Verlag, Stuttgart 1974
- 55 Mehnert, H.:
Coma diabeticum.
Dtsch. med. Wschr. 103 (1978), 592-594
- 56 Mehnert, H.:
Zur Pathogenese und Prophylaxe der diabetischen
Mikroangiopathie.
Dtsch. med. Wschr. 99 (1974), 2418-2421
- 57 Miki, E., M. Fukuda, T. Kuzuya, K. Kosaka, K. Nakao:
Relation of the Course of Retinopathy to Control
of Diabetes, Age, and Therapeutic Agents in Diabetic
Japanese Patients.
Diabetes 18 (1969), 773-780
- 58 Mincu, J.:
Diabetic Macro- and Microangiopathy.
Verlag de Gruyter, New York 1975

- 59 Mohnicke, R., H. Böhme:
Die Endstrombahn der Conjunktiva bulbi bei
degenerativen Gefäßprozessen.
Gefäßwand und Blutplasma IV (1972), 201-203
- 60 Müller, H., N. Kleine, W. Kaufmann, R. Kluthe:
Zum Stoffwechsel des α_2 -Makroglobulin bei
Diabetes mellitus.
Klin. Wschr. 48 (1970), 1276-1281
- 61 Novotny, H.R., D.L. Alvis:
A Method of Photographing Fluorescence in
Circulating Blood in the Human Retina.
Circulation 24 (1961), 82-86
- 62 Oakley, N.:
Diabetic Retinopathy. I. The Assessment of
Severity and Progress by Comparison with a
Set of Standard Fundus Photographs.
Diabetologia 3 (1976), 402-405
- 63 Østerby, R.:
Morphometric Studies of the Peripheral Glomerular
Basement Membrane in Early Juvenile Diabetes.
I. Development of Initial Basement Membrane
Thickening.
Diabetologia 8 (1972), 84-92

- 64 Paetkan, M.E., T.A.S. Boyd, B. Winship, M. Grace:
Cigarette Smoking and Diabetic Retinopathy.
Diabetes 26 (1977), 46-49
- 65 Palmberg, P.F.:
Diabetic Retinopathy.
Diabetes 26 (1977), 703-709
- 66 Pardo, V., E. Perez-Stable, D.B. Alzamora,
W. Cleveland:
Incidence and Significance of Muscle Capillary Basal
Lamina Thickness in Juvenile Diabetes.
Am. J. Pathol. 68 (1972), 67-80
- 67 Peterson, C.M., R.J. Koenig, R.L. Jones, C.D. Sandek,
A. Cerami:
Correlation of Serum Triglyceride Levels and
Hemoglobin A_{1c} Concentrations in Diabetes Mellitus.
Diabetes 26 (1977), 507-509
- 68 Pense, G., G. Panzram, D. Pissarck, J. Meinhold,
W. Müller, H. Leder, D. Kaselaw, W. Adolph:
Qualität der Stoffwechselführung und Angiopathie bei
180 Langzeitdiabetikern mit mindestens 20jähriger
Krankheitsdauer.
Schweiz. med. Wschr. 103 (1973), 1125-1129

- 69 Pyke, D.A., R.B. Tattersall:
Diabetic Retinopathy in Identical Twins.
Diabetes 22 (1973), 613-618
- 70 Raskin, P., J. Murks, H. Burns, M.E. Phuner,
M.D. Siperstein:
Capillary Basement Membrane Width in Diabetic
Children.
Am. J. Med. 58 (1975), 355-372
- 71 Riaskoff, S.:
Therapeutische Konsequenzen der diabetischen
Retinopathie.
Klinkarzt 7 (1978), 40-47
- 72 Ricketts, H.T.:
The Influence of Diabetic Control on Angiopathy.
In: On the Nature and Treatment of Diabetes.
Excerpta Medica, Amsterdam 1965
- 73 Save-Söderbergh, J., L. Augervall, S.-E. Fagerberg:
Microangiopathy in Young Diabetic Men. A Light
Microscopic Biopsy Study of Skin with Clinical
Application.
Diabetologia 2 (1966), 331-339

- 74 Schmid-Schönbein, H., E. Volger:
Abnormes Fließverhalten des Blutes bei Diabetes
mellitus: Über die Rolle gestörter Fließbedingungen
bei der Pathogenese der diabetischen Retinopathie.
In: Diabetische Angiopathien. Hrsg. K. Alexander,
M. Cachovan.
Verlag Witzstrock, Baden-Baden 1977
- 75 Sheikholislam, B.M., J.J. Irias, H.-J. Lin, G.H. Lowrey,
S.R. Stephenson, G.E. Peterson, D.F. Devereux, T.L. Volk:
Carbohydrate Metabolism and Capillary Basement-membrane
Thickness in Children. I. Cross-sectional Studies.
Diabetes 25 (1976), 650-660
- 76 Sheikholislam, B.M., J.J. Irias, G.H. Lowrey, H.-J. Lin:
Carbohydrate Metabolism and Capillary Basement-membrane
Thickness in Children. II. Longitudinal Studies.
Diabetes 25 (1976), 661-666
- 77 Siess, E.A., H.E. Naethke, T. Dexel, M. Haslbeck,
H. Mehnert, O.H. Wieland:
Einfluß der Diabetesdauer auf die Basalmembrandicke
von Muskelkapillaren.
13. Kongreß der Deutschen Diabetes-Gesellschaft,
Düsseldorf 1978

- 78 Siperstein, M.D.:
Control of Blood Glucose and Diabetic Vascular Disease.
New Engl. J. Med. 296 (1977), 1060-1063
- 79 Siperstein, M.D., P. Raskin, H. Burns:
Elektron Microscopic Quantification of Diabetic
Microangiopathy.
Diabetes 22 (1973), 514-527
- 80 Siperstein, M.D., R.H. Unger, L.L. Madison:
Studies of Muscle Capillary Basement Membranes in
Normal Subjects, Diabetic, and Prediabetic Patients.
J. Clin. Invest. 47 (1968), 1973-1999
- 81 Spiro, R.G., M.J. Spiro:
Effect of Diabetes on the Biosynthesis of the Renal
Glomerular Basement Membrane - Studies on the
Glucosyltransferase.
Diabetes 20 (1971), 641-648
- 82 Spiro, R.G., M.J. Spiro:
Studies on the Biosynthesis of the Hydroxylysine-
Linked Disaccharide Unit of Basement Membranes and
Collagen.
The J. Biol. Chem. 246 (1971), 4919-4925

- 83 Standl, E.:
Diabetische Mikroangiopathie: Neuere Konzepte zur
Pathogenese.
Dtsch. med. Wschr. 103 (1978), 841-844
- 84 Vracko, R.:
Skeletal Muscle Capillaries in Diabetes.
A Quantitative Analysis.
Circulation, 41 (1970), 271-283
- 85 Wessing, A.:
Der gegenwärtige Stand der Fluoreszenzangiographie.
Mod. Probl. Ophthal. 10 (1972), 194
- 86 Wessing, A.:
Fluoreszenzangiographie der Retina.
Thieme Verlag, Stuttgart 1968
- 87 Wessing, A.:
Über Technik und Indikation für die Lichtkoagulation
bei der diabetischen Retinopathie.
Klin. Mbl. Augenheilk. 160 (1972), 274-281
- 88 Westberg, G., A.F.Micheal,:
Immunohistopathology of Diabetic Glomerulosclerosis.
Diabetes 21 (1972), 163-174
- 89 Wieland, O.H.:
Zur Pathobiochemie des diabetischen Spätsyndroms.
Med. Klin. 69 (1974), 1417-1423

- 90 Williamson, J.R., C. Kilo:
Basement-membrane Thickening and Diabetic
Microangiopathy.
Diabetes 25 (1976), 925-927
- 91 Williamson, J.R., C. Kilo:
Current Status of Capillary Basement-membrane
Disease in Diabetes Mellitus.
Diabetes 26 (1977), 65-75
- 92 Williamson, J.R., N.J. Vogler, C. Kilo:
Estimation of Vascular Basement-membrane Thickness.
Diabetes 18 (1969), 567-578
- 93 Williamson, J.R., E. Rowold, P. Hoffman, C. Kilo:
Influence of Fixation and Morphometric Technics on
Capillary Basement-membrane Thickening Prevalence
Data in Diabetes.
Diabetes 25 (1976), 604-613
- 94 Yodaiken, R.E., M. Menefee, H.C. Seftel, M.C. Kew,
M.J. McClaren:
Capillaries of South African Diabetics.
IV. Relation to Retinopathy.
Diabetes 24, (1975), 286-290
- 95 Yodaiken, R.E., V. Pardo:
Diabetic Capillaropathy.
Human Pathol. 6 (1975), 455-465

- 96 Yodaiken, R.E.:

The Relationship Between Diabetic Capillaropathy
and Myocardial Infarktion: A Hypotheses.

Diabetes 25 (1976), 928-930

- 97 Yodaiken, R.E, H. Seffel, M.C. Kew, M. Lillenstein,
E. Ipp:

Ultrastucture of Capillaries in South African
Diabetics. II. Muscle Capillaries.

Diabetes 18 (1969), 164-175

- 98 Zachs, S.J., J.J. Pegues, F.A. Elliot:

Interstitial Muscle Capillaries in Patients with
Diabetics Mellitus: A Light and Electron Microscope
Study.

Metabolism 11 (1962), 381-393

Herrn Priv.-Doz. Dr. M. Haslbeck danke ich für die Stellung des Themas und für jederzeit gewährten Rat und Hilfe. Ihm und Herrn Prof. Dr. H. Mehnert gilt mein Dank für Korrektur und großzügige Unterstützung der Arbeit.

Herrn Dr. T. Dexel danke ich für die ausgezeichnete Anleitung und Zusammenarbeit bei der Durchführung der Untersuchungen und für viele wertvolle Ratschläge beim Erstellen der Arbeit.

Herrn Priv.-Doz. Dr. E.A. Siess sei für die Überlassung der elektronenoptischen Daten gedankt.

Herrn Priv.-Doz. Dr. J.-H. Greite verdanke ich Anleitung und Hilfe beim Befunden der fundusphotographischen und fluoreszenzangiographischen Aufnahmen.

Besonderer Dank gilt auch den Patienten, die durch ihre Teilnahme an den Untersuchungen das Zustandekommen der Arbeit ermöglichten.

Lebenslauf

Am 31. März 1953 als einziges Kind des Schneidermeisters Alois Bardutzky und seiner Ehefrau Margarete Bardutzky in Göggenhofen bei München geboren.

1959 - 1963 Volksschule in München-Trudering.

1963 - 1972 Besuch des Humanistischen und des Neusprachlichen Gymnasiums in München.

1972 Abitur.

November 1972 Beginn des Medizinstudiums an der Universität München.

1976 Eheschließung mit Annemarie Bardutzky, geb. Mayer.

1978 Ärztliche Prüfung.

